

Aus dem Forschungszentrum für experimentelle Medizin (FEM)
des Fachbereichs Medizin
der Universität Berlin-Charité

und dem

Institut für Tierpathologie
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

**Der Einfluss verschiedener Volumenersatzmittel und
kontinuierlicher venovenöser Hämofiltration (CVVH)
im gesunden Schweinmodell auf die klinische
Chemie und die Histopathologie der Leber**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Sabrina Brunk
Tierärztin aus Berlin

Berlin 2021
Journal-Nr.: 4331

Aus dem Forschungszentrum für experimentelle Medizin (FEM) des Fachbereichs Medizin
der Universität Berlin-Charité

und dem

Institut für Tierpathologie
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

**Der Einfluss verschiedener Volumenersatzmittel und kontinuierlicher
venovenöser Hämofiltration (CVVH) im gesunden Schweinemodell
auf die klinische Chemie und die Histopathologie der Leber**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin

an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Sabrina Brunk

Tierärztin aus Berlin

Berlin 2021

Journal-Nr.: 4331

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Uwe Rösler
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Robert Klopffleisch
Zweiter Gutachter: PD Dr. Juliane Unger
Dritter Gutachter: PD Dr. Bernhard Hiebl

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

pigs, animal models, liver, blood chemistry, histopathology, infusion, compatibility,
veterinary practice, veterinary surgery

Tag der Promotion: 13.12.2021

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<https://dnb.de>> abrufbar.

ISBN: 978-3-96729-148-3

Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2021

Dissertation, Freie Universität Berlin

D188

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches, oder Teilen daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

This document is protected by copyright law.

No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written authorization of the publisher.

Alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© Mensch und Buch Verlag 2022 Choriner Str. 85 - 10119 Berlin
verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

Für Tobias und Lotta.

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	IV
1 EINLEITUNG	1
2 LITERATURÜBERSICHT	2
2.1 Das Prinzip der Hämofiltration	2
2.2 Die kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (CVVH)	2
2.3 Der Aufbau eines CVVH-Kreislaufes	3
2.4 Die Anwendungsmöglichkeiten der Hämofiltration.....	3
2.5 Die Hämofiltrationsmembranen.....	5
2.6 Die Biokompatibilität	5
2.6.1 Die Aktivierung des Komplementsystems	6
2.6.2 Die Aktivierung der Gerinnung.....	6
2.6.3 Die Leukozytensequestration	7
2.6.4 Clotting, Clogging, Fouling.....	8
2.7 Der Volumenersatz in der Intensivmedizin.....	10
2.7.1 Kristalloide Lösungen	10
2.7.2 Kolloidale Lösungen	10
2.7.3 Biokompatibilität und Volumenersatz im extrakorporalen Kreislauf.....	13
2.8 Die Leber.....	14
2.8.1 Das Leberläppchen.....	14
2.8.2 Die Leberläppchenbereiche und ihre Bedeutung für den Stoffwechsel.....	15
2.8.3 Die Mikrozirkulation in der Leber	15
2.8.4 Degenerative Leberzellveränderungen.....	16
3 FRAGESTELLUNG	19
4 MATERIAL UND METHODIK.....	20
4.1 Studienüberblick.....	20
4.2 Der Aufbau des Hämofiltrationskreislaufes	21
4.3 Versuchstiere	22
4.4 Versuchsgruppen	22

4.5	Experimenteller Ablauf	23
4.5.1	Anästhesie	23
4.5.2	Instrumentierung.....	24
4.5.3	Versuchsablauf.....	24
4.5.4	Monitoring der Hämodynamikparameter	27
4.5.5	Monitoring der Lungen- und Nierenfunktion	27
4.5.6	Untersuchte Blutparameter.....	28
4.6	Aufarbeitung der Organproben	29
4.6.1	Gewebeeinbettung und Färbung	29
4.6.2	Mikroskopische Auswertung	29
4.6.3	Histopathologische Scoreparameter und histologisches Scoring.....	30
4.6.4	Zusammenhang zwischen Histologie und Blutchemie	36
5	Statistische Auswertung	37
6	ERGEBNISSE	38
6.1	Ergebnisse der Blutchemie	38
6.1.1	Blutparameter der Plasmahomöostase	38
6.1.2	Blutchemieparameter mit Volumeneffekt.....	56
6.1.3	Blutchemieparameter im Kontext mit einer möglichen hepatozellulären Schädigung	63
6.2	Ergebnisse der Leberhistologie	70
6.2.1	Histologische Parameter im Kontext mit der Mikrozirkulation in der Leber.....	70
6.2.2	Histologische Parameter im Kontext mit einer möglichen hepatozellulären Schädigung	80
6.2.3	Leukozyteninfiltration	87
6.3	Ergebnisse Histologie versus Blutchemie	90
6.3.1	Histologische Parameter der Mikrozirkulation in der Leber versus Protein, Albumin und KOD	91
6.3.2	Histologische Parameter für eine mögliche hepatozelluläre Schädigung versus Enzymliberation von AST, ALT, LDH	95
7	DISKUSSION	102
7.1	Diskussion der Ergebnisse	102

7.2	Plasmahomöostase	102
7.2.1	Phosphat und Calcium.....	102
7.2.2	Chlorid, Kalium, Natrium.....	103
7.2.3	Kreatinin und Harnstoff.....	104
7.2.4	Laktat.....	105
7.2.5	Glukose und Osmolalität.....	106
7.2.6	Albumin, Protein, KOD.....	108
7.3	Histologie.....	108
7.3.1	Enzymliberation und hepatozelluläre Schädigung.....	109
7.3.2	Histologische Parameter im Kontext mit der Hämodynamik.....	110
7.3.3	Leukozyteninfiltration	111
7.4	Diskussion der Versuchsmethodik	112
7.5	Fazit und Ausblick	113
8	ZUSAMMENFASSUNG.....	114
9	SUMMARY.....	116
10	LITERATURVERZEICHNIS.....	118
11	ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS.....	139
11.1	Abbildungsverzeichnis.....	139
11.2	Tabellenverzeichnis.....	142
12	ANHANG	145
12.1	Statistiktabellen für die blutchemischen Parameter	145
12.2	Statistiktabellen für die histologischen Parameter	159
12.3	Statistiktabellen für die Auswertung Histologie versus ausgewählter Parameter der Blutchemie.....	164
13	DANKSAGUNG	179
14	SELBSTSTÄNIGKEITSERKLÄRUNG.....	180

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ALB	Albumin
Alb/Glob-Q	Albumin/Globulin-Quotient
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BSnat	Native-Baseline-Messung
BSsys	System-Baseline-Messung
CAVH	kontinuierliche arteriovenöse Hämofiltration
CVVH	kontinuierliche venovenöse Hämofiltration
Da	Dalton
EMA	European Medicine Agency
GEL	Gelatine
HES	Hydroxyethylstärke
IL	Interleukin
kDa	Kilodalton
kg KM	Kilogramm Körpermasse
KT	Kontrolle
KOD	kolloidotischer Druck
LDH	Laktatdehydrogenase
MOV	Multiorganversagen
NaCl	Natriumchlorid
P	Signifikanzniveau bei einer maximal zulässigen Irrtumswahrscheinlichkeit
P _a	hydrostatischer arterieller Druck
P _f	hydrostatischer Filtratdruck
P _v	hydrostatischer venöser Druck
PVC	Polyvinylchlorid
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
TNF	Tumornekrosefaktor
VE	Versuchsende-Messung
ZBS	Zwischen-Baseline-Messung
ZM	Zwischen-Messung
ZVD	Zentralvenendurchmesser

1 EINLEITUNG

Die kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (Continuous venovenous hemofiltration, CVVH) findet neben dem akuten Nierenversagen zunehmend ihren Einsatz in der Therapie von Patienten mit Multiorganversagen oder Sepsis. Diese Patienten weisen ihrerseits eine entgleiste Homöostase der Gerinnung und des Immunsystems auf. Eine zusätzliche Aktivierung dieser Kaskadensysteme ist bei der therapeutischen Anwendung extrakorporaler Kreisläufe durch den Kontakt des Blutes mit Fremdoberflächen beschrieben, was sich letztlich zu einem nicht mehr einschätzbaren Risiko für betroffene Patienten summiert. Dementsprechend bestehen hohe Ansprüche an die Biokompatibilität extrakorporaler Systeme, wobei die Entwicklung entsprechend hämokompatibler Filtrationsmembranen im Vordergrund steht.

Weniger Beachtung findet jedoch die Beeinflussung der Biokompatibilität durch die Variation weiterer Therapieanteile, wie die des Volumenersatzes, obwohl gerinnungsspezifische Effekte für einige Volumenersatzmittel beschrieben sind. In vitro und im Tiermodell konnte bereits eine Beeinflussung der Biokompatibilität einer CVVH, insbesondere im Hinblick auf die Hämodynamik, durch Anwendung von Kolloiden gezeigt und damit eine mögliche volumenersatzspezifische Abhängigkeit des Therapieerfolges postuliert werden.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich vor diesem Hintergrund mit dem Einfluss verschiedener, kontinuierlich applizierter Volumenersatzmittel unter Einwirken einer CVVH auf die Blutchemie sowie auf die Histologie der Leber.

2 LITERATURÜBERSICHT

2.1 Das Prinzip der Hämofiltration

Bei der Hämofiltration handelt es sich um ein kontinuierlich durchgeführtes Verfahren der extrakorporalen Blutreinigung, welches, im Gegensatz zur intermittierend angewendeten Hämodialyse, bei der der diffusive Stofftransport entlang eines Konzentrationsgradienten zwischen zwei Flüssigkeitskompartimenten erfolgt, auf dem Prinzip der Konvektion beruht. Hier erfolgt der Transport gelöster Moleküle entlang eines Druckgefälles (Geberth und Nowack 2014b). Der bei der Hämofiltration durch Entziehung des Ultrafiltrates entstehende Volumenverlust wird durch prä- oder postdilutorische Gabe einer Substitutionslösung ausgeglichen. Bei der Prädilution erfolgt die Verabreichung des Substitutes vor dem Hämofilter. Nachteilig hierbei sind der damit eintretende Verdünnungseffekt im Blut und die dadurch geringere Clearance (Nurmohamed et al. 2011). Bei der postdilutorischen Gabe wird die Substitutionslösung erst hinter dem Hämofilter in das System gegeben. Die Clearance ist bei diesem Verfahren höher, jedoch kann es zu einer Hämokonzentration mit Verstopfung des Hämofilters kommen (Parakininkas und Greenbaum 2004).

2.2 Die kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (CVVH)

Es werden die kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (CVVH) sowie die kontinuierliche arteriovenöse Hämofiltration (CAVH) unterschieden. Letztere wurde erstmals von Kramer et al. (1977) als relativ einfache Möglichkeit zur Behandlung einer Hypervolämie beschrieben. Dieses Verfahren nutzt das arteriovenöse Druckgefälle zum Bluttransport. Nachteile dieser Methode sind die Abhängigkeit der Filtrationseffektivität vom Blutdruck des Patienten sowie vaskuläre Komplikationen durch Kanülierung einer Arterie (Alarabi et al. 1995; Tominaga et al. 1993). Mit der CVVH können die Nachteile der CAVH vermieden werden. Hier erfolgt ein venöser Zugang und die Druckdifferenz wird mittels Rollerpumpen erzeugt (Burchardi 1998). Eine Abhängigkeit vom hämodynamischen Zustand des Patienten ist somit nicht gegeben. Die kontinuierliche Hämofiltration findet bei schwerstkranken, meist kardiovaskulär instabilen Patienten Anwendung, wobei Blutfluss und Filtrationsrate im Vergleich zu den intermittierend angewandten Verfahren wesentlich geringer sind (Olbricht und Brunkhorst 2005). Dadurch kann eine adäquate parenterale Ernährung, der oft katabolen Patienten erfolgen und gleichzeitig überschüssiges Volumen tolerabel über einen langen Zeitraum entzogen werden, ohne dass die Patienten in einen hypotonen Zustand versetzt werden (Olbricht und Brunkhorst 2005).

2.3 Der Aufbau eines CVVH-Kreislaufes

Während einer CVVH zirkuliert das Patientenblut in einem extrakorporalen Kreislauf wie in Abb. 1 schematisch dargestellt. Das Blut wird über einen „arteriellen“ Schenkel mit Hilfe einer Pumpe zum Hämofilter geleitet. Das hier gewonnene Filtrat wird separat gesammelt und das gereinigte Blut über den „venösen“ Schenkel zu einer Luftblasenfalle geführt. Das nun fehlende Filtratvolumen wird durch prädilutorische oder postdilutorische Infusion eines Volumenersatzmittels ersetzt. Die verwendeten Schlauchsysteme sind ihrer Belastung entsprechend stabil und flexibel und bestehen aus sterilem Polyvinylchlorid (PVC), Polyurethan und Silikongummi (Geberth und Nowack 2014a). Bei den Blutpumpen handelt es sich um motorgetriebene Schlauch- oder Rollerpumpen, über die der gewünschte Blutfluss entsprechend eingestellt und die Druckverhältnisse im extrakorporalen System bestimmt werden (Geberth und Nowack 2014a).

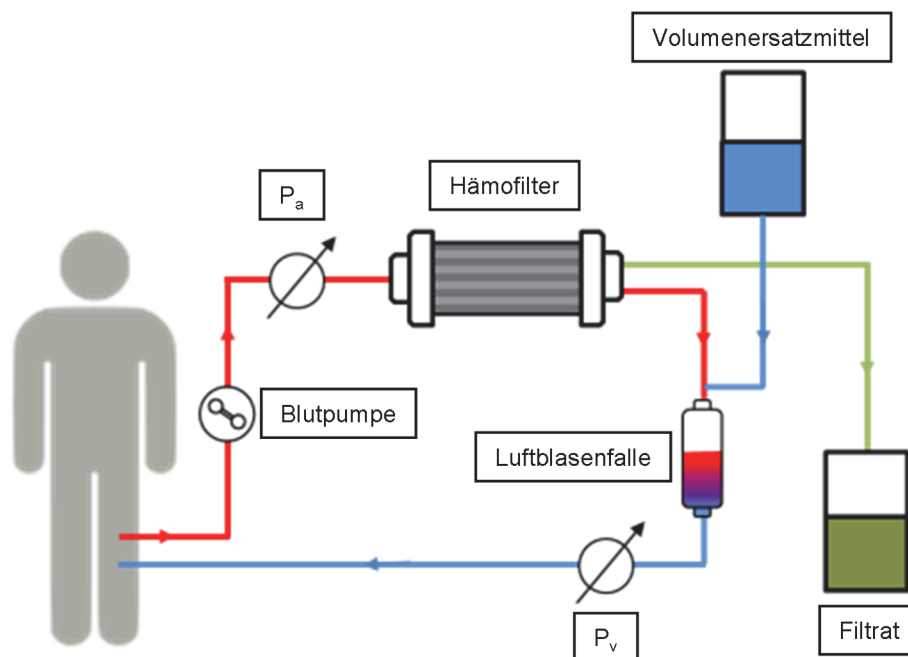


Abb. 1: Schema eines CVVH-Kreislaufes mit postdilutorischem Volumenersatz

→ = arterieller Schenkel, → = venöser Schenkel, P_a = arterieller Druck, P_v = venöser Druck

2.4 Die Anwendungsmöglichkeiten der Hämofiltration

Die Hämofiltration findet klassisch als kontinuierliches Verfahren zur Eliminierung harnpflichtiger Substanzen sowie zur Kontrolle des Volumen- und Elektrolythaushaltes bei kritisch Kranken mit akutem Nierenversagen, auch in Kombination mit kardiovaskulärer Instabilität, Volumenüberladung oder katabolen Zuständen Anwendung (Schetz 1998). Daneben werden weitere mögliche Indikationen beschrieben.

Die Möglichkeit der Reduktion von Entzündungsmediatoren aus dem Kreislaufsystem von Patienten mit Sepsis, Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) bzw. Multiorganversagen (MOV) wird seit Jahrzehnten vielfach diskutiert (Wakabayashi et al. 1996; Bellomo et al. 1995, 1993). In vitro (Hoffmann et al. 1995) und auch in klinischen Studien (Sander et al. 1997; Bellomo et al. 1991) konnte der konvektive Transport dieser Mediatoren (u. a. IL-6, IL-8, TNF- α , Komplementkomponenten) durch deren Nachweis im Ultrafiltrat belegt werden. Eine therapeutische Reduktion der Plasmalevel wurde jedoch nicht erzielt (van Deuren und van der Meer, J W 2000; Sander et al. 1997; Bottoms et al. 1996; Hoffmann et al. 1996). Als weiterer Mechanismus neben der Konvektion, ist die Entfernung von Toxinen und Entzündungsmediatoren durch Adsorption an die Filtrationsmembran beschrieben, wobei hier eine Sättigung relativ schnell eintritt (De Vriese, A S et al. 1999; van Bommel, E F et al. 1997). Positive hämodynamische Effekte beim Einsatz der Hämofiltration, konnten am porcinen Sepsismodell (Grootendorst et al. 1994; Grootendorst et al. 1993; Grootendorst et al. 1992) und auch für kritisch kranke Patienten (Heering et al. 1997; Hoffmann et al. 1996; Hampl et al. 1979) nachgewiesen werden. Die Elimination von Entzündungsmediatoren und Toxinen aus dem Patientenblut ist nach wie vor ein zentrales Forschungsthema. So konnten durch die Weiterentwicklung insbesondere der adsorptiven Eigenschaften der Filtrationsmembranen am septischen Schweinemodell (Rimmelé et al. 2009) sowie bei humanen Patienten mit septischem Schock und MOV (Haase et al. 2007), im Vergleich zu den standardisiert eingesetzten Filtrationsmembranen, bessere Ergebnisse hinsichtlich Hämodynamik und Zytokinplasmaleveln erzielt werden. Ein weiteres alternatives Verfahren stellt die großporige Hämofiltration dar, die durch Vergrößerung des Porendurchmessers eine verbesserte konvektive Clearance für septische Mediatoren erreicht (Lee et al. 1998; Morgera 2005).

Bei chirurgischen Eingriffen am Herzen mit kardiopulmonalem Bypass (CPB) entwickeln insbesondere pädiatrische Patienten in Folge einer Aktivierung des Kontakt- und Komplementsystems sowie Zytokinausschüttung häufig ein Kapillarlecksyndrom mit generalisierter Ödembildung und multiplen Organdysfunktionen (Kubicki et al. 2013; Ashraf et al. 1997). Hier kann die intra- bzw. postoperativ eingesetzte isolierte Ultrafiltration die Kontraktilität des Herzens und den systolischen sowie diastolischen Blutdruck verbessern, die Herzfrequenz steigern, den vaskulären Widerstand in der Lunge verringern und die Ödembildung reduzieren (Bando et al. 1998; Davies et al. 1998; Elliott 1993). Weiterhin ist der postoperative Blutverlust geringer und die mechanische Beatmung muss weniger häufig Anwendung finden (Journois et al. 1994). Auch hier wird der positive Effekt der Entfernung von Entzündungsmediatoren diskutiert (Journois et al. 1996).

Als kardiorenales Syndrom wird die gleichzeitige Insuffizienz von Herz- und Nierenfunktion bezeichnet, wobei die primäre Schädigung des einen Organes, die sekundäre Dysfunktion des anderen Organes bedingt. Die meist intensivmedizinischen Patienten weisen durch die

eingeschränkte Herzaktion sowie die reduzierte Diurese eine Volumenüberladung, hämodynamische Instabilität und mitunter auch Funktionsstörungen multipler Organe auf. Der Einsatz kontinuierlicher Nierenersatzverfahren und hier auch der CVVH kann zu einer Korrektur des Wasser- und Elektrolythaushaltes beitragen. (Ronco und Giomarelli 2011; Braüse et al. 1999).

Die Hämofiltration in Kombination mit einem bicarbonathaltigen Volumenersatz kann zur Korrektur einer Laktazidose angewandt werden (Hilton et al. 1998; Barton et al. 1991).

Als weitere Einsatzmöglichkeiten sind metabolische Krisen im Rahmen angeborener Stoffwechseldefekte (Jouvet et al. 2001; Falk et al. 1994; Thompson et al. 1991) sowie das Vorliegen einer Rhabdomyolyse (Zhang et al. 2012; Bastani und Frenchie 1997) und das Tumorlyse-Syndrom (Choi et al. 2009; Saccente et al. 1995; Sakarcan und Quigley 1994) beschrieben.

2.5 Die Hämofiltrationsmembranen

Unter den Hämofiltrationsmembranen werden zellulosische Membranen, die aus regenerierter Zellulose (z. B. Cuprophan) oder modifizierter Zellulose (z. B. Zelluloseacetat, Zellulosediacetat) bestehen sowie synthetische Polymere (z. B. Polysulfon, Polyamid, Polyacrylnitril, Polymethylmetacrylat) unterschieden (Uda et al. 2011; Peinemann und Nunes 2005; Subramanian et al. 2002). Diese Membranen unterscheiden sich nicht nur hinsichtlich der verwendeten Materialien, sie zeigen auch unterschiedliche Filtrationsleistungen und Interaktionen mit dem Patientenblut.

Heute finden in der Intensivmedizin fast ausschließlich synthetische Membranen Anwendung, da diesen durch eine größere Variabilität in der Porengröße und ihren Oberflächeneigenschaften bessere Filtrationseigenschaften (Krause et al. 2005) sowie durch eine geringere Aktivierung des Komplement- und Gerinnungssystems eine bessere Biokompatibilität zugesprochen wird (Kosch et al. 2003; Opatrný 2003).

2.6 Die Biokompatibilität

Der Begriff der Biokompatibilität wird von Williams (2008) als die Fähigkeit eines Biomaterials beschrieben, seine Funktion in Bezug auf die medizinische Therapie zu erfüllen, ohne beim Patienten lokale oder systemische, unerwünschte Wirkungen zu verursachen, dennoch eine angepasste zelluläre Reaktion hervorzurufen und die klinische Durchführung der Therapie zu optimieren. Ein biokompatibles Material sollte demnach keine thrombogene Wirkung aufweisen, nicht zur Hämolyse und Aktivierung des Komplementsystems führen, keine direkte oder indirekte Toxizität aufweisen, chemisch inert sein; von ihm sollten sich keine Partikel ablösen und es sollten alle seine Eigenschaften während der Nutzung erhalten bleiben

(Janvier et al. 1996). Im extrakorporalen Kreislauf kommt das Patientenblut mit Fremdoberflächen in Kontakt, weshalb hier eine hohe Hämokompatibilität, also eine geringe Interaktion der verwendeten Materialien, insbesondere der Filtermembran, mit den Blutbestandteilen obligat ist (Major et al. 2014). Die Filtermembran soll effektiv überschüssige Flüssigkeit sowie harnpflichtige Substanzen aus dem Blut entfernen und dabei die Biokompatibilität der Endothelzellen in den Glomerula nachahmen (Uda et al. 2011). Durch die ständige Weiterentwicklung der intensivmedizinisch genutzten Membransysteme gelang es deren Eigenschaften weitgehend an diese Forderungen anzunähern. Interaktionen der Blutzellen und Plasmaproteine mit der Filtrationsmembran, welche zur Aktivierung der verschiedenen Kaskadensysteme der Gerinnung, des Komplementsystems und der Fibrinolyse führen, finden dennoch in gewissem Umfang statt (Sabovic et al. 2005; Bartels et al. 2000; Renaux et al. 1999; Cheung et al. 1990; Agostoni und Gardinali 1989; Chenoweth et al. 1983; Forbes 1981; Forbes und Prentice 1978; Craddock et al. 1977).

2.6.1 Die Aktivierung des Komplementsystems

Im extrakorporalen Kreislauf erfolgt die Aktivierung des Komplementsystems über den alternativen Weg (Agostoni und Gardinali 1989) und konnte erstmals von Craddock et al. (1977) nachvollzogen werden. Die aktivierten Komplementkomponenten C3a und C5a können sowohl im Plasma, als auch membrangebunden nachgewiesen werden (Cheung et al. 1990; Chenoweth et al. 1983). Hierbei handelt es sich um Entzündungsmediatoren, die auch als Anaphylatoxine bezeichnet werden. Sie vermitteln durch Bindung an spezielle Oberflächenrezeptoren von neutrophilen Granulozyten, Makrophagen und Monozyten eine Reihe von zellulären Reaktionen. Hierzu zählen Chemotaxis, Kontraktion glatter Muskelzellen, Erhöhung der Gefäßpermeabilität, Aktivierung von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten, Histaminfreisetzung aus Mastzellen sowie Interleukin-1-Freisetzung aus Monozyten (Gorbet und Sefton 2004; Remes und Williams 1992). Weiterhin werden diese Komplementspaltprodukte in Verbindung mit anaphylaktoiden Reaktionen, Hypotension, pyrogenen Reaktionen, Amyloidbildung, herabgesetzter Immunität sowie Katabolismus gesehen (Opatrný 2003). Unter der Anwendung von synthetischen Membranen, die eine geringere Komplementaktivierung zeigen, weisen Patienten mit einem akuten Nierenversagen sowohl eine bessere Regeneration der Nierenfunktion sowie eine höhere Überlebensrate auf (Himmelfarb et al. 1998).

2.6.2 Die Aktivierung der Gerinnung

Der initiale Faktor der Gerinnungsaktivierung stellt die Adsorption von Plasmaproteinen auf der Fremdoberfläche dar (Hoenich 1999). Neben dem Membranmaterial sind hier auch die

Struktur, elektrische Ladung, Hydrophilie/Hydrophobie der Membranoberfläche sowie die Porengröße, -verteilung und -geometrie entscheidende Faktoren (Clark et al. 1999; Ansorge et al. 1993; Forbes und Prentice 1978). So interagieren Plasmaproteine bevorzugt mit hydrophoben Materialien (Hoffman 1974) und hydrophile Oberflächen adsorbieren weniger Proteine im Vergleich zu hydrophoben Oberflächen (Brash und Lyman 1969). Die Thrombozytenadhäsion mit nachfolgender Aktivierung findet ebenfalls bevorzugt an hydrophoben Oberflächen statt (Itoh et al. 2006; Lee und Lee 1998; Hunt et al. 1997) und ist maßgeblich für die Entstehung von Thromben (Hoenich 1999). Die Aktivierung der Gerinnung über den intrinsischen Weg ist demgegenüber an hydrophoben Oberflächen gering (Groth et al. 1994; Hunt et al. 1997). Weiterhin wird die Auslösung der Gerinnungskaskade direkt über die Kontaktaktivierung als weniger elementar eingeschätzt als die Vermittlung der Gerinnung über die Aktivierung des Gewebefaktors (tissue factor, TF) (Gorbet und Sefton 2004; Frank et al. 2001). So konnten Hong et al. (1999) zeigen, dass für die Auslösung der Gerinnungskaskade die Anwesenheit der zellulären Blutbestandteile und hier insbesondere die der Leukozyten notwendig ist.

Neben den Thrombozyten adhären nach initialer Proteinadsorption auch die Leukozyten, wobei Monozyten und neutrophile Granulozyten im Vordergrund stehen (Itoh et al. 2006; David et al. 1993; Cheung et al. 1991). Durch die Adhäsion werden auch diese Zellen aktiviert, sie degranulieren und setzen ihre Mediatoren frei, was wiederum ein Stimulus für das Gerinnungs- und Komplementsystem ist (Hoenich 1999; Sundaram et al. 1996). Die aktivierten Leukozyten bilden zudem mit den Thrombozyten Zell-Zellaggregate, welche reaktive Sauerstoffspezies freisetzen, die Gewebe- und Endothelschäden hervorrufen können (Itoh et al. 2006; Vickers et al. 1998).

2.6.3 Die Leukozytensequestration

Die im Zuge der Komplementaktivierung und Anaphylatoxinbildung durch den Kontakt des Blutes mit Fremdoberflächen im extrakorporalen Kreislauf aktivierten Leukozyten, können durch Mikrozirkulationsstörungen zu pulmonalen Dysfunktionen beitragen (Ohtani et al. 1988). So beschreiben bereits Craddock et al. (1977) und Fountain et al. (1980) im Tierversuch, während eines extrakorporalen Kreislaufes, eine transiente Leukopenie zusammen mit einer Leukozytensequestration im Bereich der pulmonalen Endstrombahn. Nyhlén et al. (2000) konnten innerhalb der ersten Stunde der extrakorporalen Perfusion isolierter Meerschweinchenlungen eine 75-85 %ige Akkumulation von neutrophilen Granulozyten in den Alveolarkapillaren nachweisen. Auch speziell im Rahmen der CVVH wurden im Schweinemodell vermehrt Leukozyteninfiltrate in den Lungenkapillaren vorgefunden (Wagner et al. 2013). Aktivierte und sequestrierte Granulozyten können freie Sauerstoffradikale freisetzen und so zu einem Endothelschaden führen (Nyhlén et al. 2000). Die Ursache des

„Hängenbleibens“ der neutrophilen Granulozyten in den kleinen Lungenkapillaren sehen Worthen et al. (1989) in einer, als Folge der Zellaktivierung, reduzierten Verformbarkeit der Granulozyten. Hier erfolgt eine Modulation des F-Aktins des Zytoskeletts der neutrophilen Granulozyten, in Abhängigkeit der C5a-Plasmalevel (Tabor et al. 1998). Zudem kann ein verlangsamter Blutfluss in den Lungenkapillaren zur Leukozytensequestration führen (MacNee und Selby 1993).

2.6.4 Clotting, Clogging, Fouling

2.6.4.1 Clotting

Das Problem der Thrombogenität im extrakorporalen Kreislauf ist trotz zahlreicher Bemühungen nach wie vor existent und wird durch die unphysiologischen Bedingungen im Hinblick auf die Oberflächeneigenschaften und die Hämorrheologie im extrakorporalen Kreislauf sowie die bei kritisch Kranken häufig durch die Grundkrankheit (z. B. Polytrauma, großflächige Verbrennung, Sepsis) entgleiste Homöostase der Gerinnung erschwert (Schaden 2010). Die Verlegung des Hämofilters durch intrakapilläre Thromben wird als „Clotting“ bezeichnet und kann in Folge der Auslösung der Gerinnung über die Kontaktaktivierung an Fremdoberflächen oder auch durch die Aktivierung des Gewebefaktors und nachfolgender Aktivierung und Adhäsion von Thrombozyten ausgelöst werden (Frank et al. 2001).

Reduzierte Filterstandzeiten durch Clotting sind ein Hauptproblem bei der Anwendung der Hämofiltration in der Intensivmedizin (Joannidis und Oudemans-van Straaten 2007). Es kommt zum Stillstand des extrakorporalen Kreislaufes und Reduktion der Filtrationseffektivität, Blutverlust durch Filterwechsel sowie erhöhte Behandlungskosten sind die Folgen (Schaden 2010). Eine Reduktion der Thrombenbildung konnte durch die Heparinbeschichtung des extrakorporalen Kreislaufes erzielt werden (Guéry et al. 2014; Ovrum et al. 1996).

2.6.4.2 Clogging

Unger et al. (2001) konnten zeigen, dass nicht notwendigerweise der Mechanismus des Clottings, als Folge der Fremdoberflächen-induzierten Gerinnung, eine Verlegung der Filterkapillaren bedingt. Vielmehr führen die bei der CVVH angewandten, deutlich niedrigeren Flussraten, im Vergleich zu den intermittierend angewandten Verfahren, zusammen mit einer Erweiterung der Strombahn im Hämofilter zu sehr langsamen Strömungsgeschwindigkeiten innerhalb der Hämofilterkapillaren und in der Konsequenz zur Blutzellaggregation bis hin zur Stase mit Sedimentation (Clogging) ohne vorangegangene Gerinnungsaktivierung, wobei es

sich vornehmlich um Erythrozyten handelt. Folge ist eine Herabsetzung der perfundierten Kapillarmembranen, der Membranpermeabilität durch Membranfouling sowie mit zunehmend verstopften Kapillaren eine Erhöhung des transmembranären Druckes. In in vitro und in vivo Studien konnten sowohl patientenseitige als auch system- bzw. therapieseitige Faktoren benannt werden, die sich förderlich auf das Filter-Clogging auswirken. So wurde eine vermehrte Zellaggregation in Zusammenhang mit einem niedrigen Albumin/Globulin-Quotienten (Alb/Glob-Q) festgestellt (Unger et al. 2001). Die Korrektur des Alb/Glob-Q resultierte in einer besseren Hämorrhologie und Filterclearance. Dies geht mit diversen Studien konform, die Albumin als Zellaggregationshemmer und Globuline sowie Fibrinogen als zellaggregationsfördernd identifizierten (Maeda und Shiga 1986; Yamamoto 1986; Hung et al. 1994). Die Heparinbeschichtung des extrakorporalen Kreislaufes scheint ebenfalls den Mechanismus des Cloggings zu reduzieren (Belboul et al. 2000).

Eine große Membranoberfläche, lange Filterkapillaren sowie eine hohe hydraulische Membrankapazität, die eine hohe Filtrationsrate bei geringen Blutflussraten ermöglicht, sowie eine pathophysiologisch veränderte Hämorrhologie, verstärken das Membran-Clogging (Unger et al. 2006b). Auch volumenersatzspezifische Effekte konnten konstatiert werden (Bedarf et al. 2013; Unger et al. 2006a; Unger et al. 2005), die in Kapitel 2.7.3 beschrieben werden.

2.6.4.3 Fouling

Unter Fouling versteht man die Ausbildung von Sekundärmembranen durch Plasmaproteine und nachfolgender Verlegung des Filters. Mit zunehmender Filtrationsmenge kommt es im Lumen der Filterkapillare zur relativen Erhöhung des zellulären Anteils im Blut und damit zu einem Anstieg der Blutviskosität und schlechteren Fließeigenschaften des Blutes. Die Flussgeschwindigkeit in der betroffenen Filterkapillare nimmt ab, Proteine können an der Kapillarmembran adhären, gefolgt von den zellulären Blutbestandteilen. Mit zunehmender Dicke dieser Proteinschicht sinken Filtratfluss und Filtratdruck, eine effektive Filtration ist nicht mehr gewährleistet. Zusätzlich kann es durch das reduzierte Kapillarkaliber zu einer schnelleren Bildung von Erythrozytenaggregaten und letztlich zum vollständigen Verschluss der Kapillare kommen (Küpper-Portz 2008).

2.7 Der Volumenersatz in der Intensivmedizin

2.7.1 Kristalloide Lösungen

Kristalloide Lösungen wie physiologische Kochsalzlösung (NaCl 0,9%), Ringer-Lösung, Ringer-Laktat sowie Vollelektrolytlösungen, sind insbesondere in den USA das bevorzugte Volumenersatzmittel (Adams 2007). Die in dieser Arbeit verwendete physiologische Kochsalzlösung ist eine Elektrolytlösung aus Natrium- und Chlorid-Ionen, deren Osmolarität der des Blutplasmas entspricht und somit als isoton bezeichnet wird (Hartog et al. 2014). Die isotone Kochsalzlösung wird als Infusions- und Injektionslösung bei hypotonen und isotonen Dehydratationszuständen, kurzfristigem Volumenersatz und als Trägerlösung für kompatible Medikamente und Elektrolytkonzentrate verwendet (Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2005). Da kristalloide Lösungen keine onkotisch wirksamen Makromoleküle enthalten, können sie nicht dauerhaft in der Blutbahn fixiert werden und verteilen sich in wenigen Minuten in Intravasalraum und Interstitium, wobei das Verhältnis von Plasmavolumen zu Interstitium 1:4 beträgt (Adams et al. 1998). Um einen ähnlichen Volumeneffekt wie bei onkotisch wirksamen kolloidalen Lösungen zu erzielen, müssten demnach deutlich größere Mengen an isotoner Kochsalzlösung infundiert werden was jedoch eine interstitielle Ödembildung forcieren würde (Adams et al. 1998).

2.7.2 Kolloidale Lösungen

Mit der Zufuhr von künstlichen bzw. natürlichen Kolloiden wird versucht, die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Plasmaproteine zu simulieren, um einen dem Plasma adäquaten kolloidosmotischen Druck und damit eine entsprechende Volumenwirkung zu erzeugen (Zander et al. 2005). Die obligatorischen Anforderungen an das ideale Kolloid beschreiben Zander et al. wie folgt:

- praktisch unbegrenzte Verfügbarkeit durch Gewinnung aus billigen und ausreichend vorhandenen Rohstoffen (pflanzlich oder tierisch)
- problemlose Lagerung und Konfektionierung über mehrere Jahre
- hygienisch einwandfreie Beimischung von Pharmaka
- zwei Profile mit unterschiedlicher initialem maximalen Volumeneffekt sind wünschenswert (hyperonkotisch, initialer Volumeneffekt etwa 150 % und isoonkotisch, initialer Volumeneffekt etwa 100 %)
- zwei Profile mit unterschiedlicher zeitlicher Volumenwirkdauer sind wünschenswert (kurze Wirkdauer von 2 ± 1 h und lange Wirkdauer von 5 ± 1 h)

- frei von klinisch relevanten Nebenwirkungen hinsichtlich Infektiösität, Allergie, Gerinnungssystem, Nieren- und Leberfunktion, Speicherung im Organismus sowie Juckreiz
- keine Interaktion mit gängigen klinischen Labormethoden

Als körpereigenes Kolloid steht Humanalbumin zur Verfügung, überwiegend werden jedoch in Europa die künstlichen Kolloidlösungen aus Hydroxyethylstärke, Gelatine und Dextran genutzt (Adams et al. 1998). Hier sollen nur die in dieser Arbeit verwendeten Kolloide beschrieben werden.

2.7.2.1 Humanalbumin

Albumin ist das Protein mit der höchsten Konzentration im Plasma und damit maßgeblich an der Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Druckes beteiligt. Es weist ein Molekulargewicht von 66 500 Da auf und wird in der Leber synthetisiert (Rozga et al. 2013). Weiterhin fungiert es als Transportprotein für endogene (u. a. Bilirubin, Fettsäuren, Hormone, Vitamine, Spurenelemente) als auch exogene Substanzen (Medikamente) (Garcovich et al. 2009; Adams et al. 1993). Albumin trägt zur Pufferkapazität des Blutes bei (Adams 2007). Zudem werden ihm antioxidative (Roche et al. 2008; Holt et al. 1984), antiapoptotische (Bolitho et al. 2007; Zoellner et al. 1996), antikoaguläre (Jørgensen und Stoffersen 1979) und antithrombotische (Jørgensen und Stoffersen 1980) Effekte zugeschrieben. Humanalbumin wird aus menschlichem, gepooltem Blutplasma gewonnen, der Einsatz ist daher vergleichsweise teuer (Wiedermann 2011; Zander et al. 2005). Auf dem Markt sind weitgehend isoonkotische 4%ige oder 5%ige-Lösungen sowie hyperonkotische 20%ige Lösungen erhältlich (Hartog et al. 2014). Die therapeutische Anwendung von Humanalbumin erfolgt u. a. bei Patienten mit einem onkotischen Defizit, Volumenmangel, Leberzirrhose, Nierenversagen, spontaner bakterieller Peritonitis und Verbrennungen (Caraceni et al. 2013; Lee 2012; Rozga et al. 2013). Kontraindiziert ist der Einsatz u. a. bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma (Myburgh et al. 2007).

2.7.2.2 Hydroxyethylstärke (HES)

Als Grundlage für die Herstellung von Hydroxyethylstärke-Präparaten wird Amylopektin aus Kartoffel- oder Maisstärke verwendet. Durch Einführung von Hydroxyethylgruppen werden eine bessere Wasserlöslichkeit sowie eine Verringerung der Abbaugeschwindigkeit von Amylopektin durch das Enzym α -Amylase erzielt (Wiedermann 2011). Auf dem Arzneimittelmarkt finden sich unterschiedliche HES-Formulierungen, die sich in ihrer Konzentration, ihrem mittleren Molekulargewicht, ihrem Substitutionsgrad sowie in ihrem Substitutionsmuster unterscheiden und in unterschiedlichem Maß Einfluss auf die

Volumenwirkung des jeweiligen Präparates nehmen (Wiedermann 2011; Carl et al. 2010; Westphal et al. 2009; Roten et al. 2006). Die negative Beeinflussung der plasmatischen Gerinnung und Thrombozytenfunktion ist für die älteren, mittel- und hochmolekularen HES-Lösungen bekannt (Westphal et al. 2009; Strauss et al. 2002; Jonge et al. 2001; Kapiotis et al. 1994). Neuere, niedermolekulare Formulierungen, wie das in dieser Arbeit verwendete HES 130/0.4, zeigen im Vergleich zu den älteren, höher molekularen Lösungen weniger stark ausgeprägte Gerinnungseffekte (Bedarf et al. 2013; Adams 2007; Kasper et al. 2003; Langeron et al. 2001).

Langfristige Speicherphänomene sind ebenfalls diskutierte Nebenwirkungen von HES-Präparaten (Adams et al. 1998). HES konnte in Form von intrazytoplasmatischen Vakuolen u. a. in Hautnerven und Hautmakrophagen assoziiert mit Pruritus, in den Nierentubuli im Zusammenhang mit Nierenfunktionsstörungen bzw. osmotischer Nephrose sowie in den Kupffer-Zellen der Leber, in Gallengangsepithelzellen und Hepatozyten sowie Knochenmark, Milz, Lymphknoten und Kapillarendothelien vorgefunden werden (Wiedermann und Joannidis 2014).

Nach erneuter Bewertung der Datenlage durch den Fachbereich Pharmakovigilanz der europäischen Arzneimittelagentur, besteht aktuell eine Anwendungsbeschränkung von HES-Lösungen. So sollten diese nur über einen kurzen Zeitraum und in der niedrigsten wirksamen Dosierung angewendet werden. Die Behandlung von Patienten mit Sepsis, Verbrennungen, eingeschränkter Nierenfunktion/Nierenersatztherapie und Intensivpatienten ist kontraindiziert (EMA - European Medicines Agency 2013). Diese Entscheidung beruht auf Studienergebnissen, die bei kritisch kranken Patienten, vorwiegend mit Sepsis ein erhöhtes Risiko für Nierenschädigungen sowie ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei der Verabreichung von HES-Produkten zeigen konnten (Myburgh et al. 2012; Perner et al. 2012; Brunkhorst et al. 2008).

2.7.2.3 Gelatine

Gelatinepräparate bestehen aus bovinen Polypeptiden (Wiedermann 2011) und werden aber auch, als Folge der BSE-Krise, aus porcinem Kollagen gewonnen. Es ist in succinylierter Form, als harnstoffvernetztes Gelatine oder als Oxypolygelatine erhältlich (Adams 2007). Ihre Konzentration und Molekülgröße sind herstellungsbedingt begrenzt (Adams et al. 1998). Gelatine-Lösungen weisen ein durchschnittliches Molekulargewicht zwischen 30 000 und 35 000 Da und können daher rasch renal eliminiert werden (Wiedermann 2011). Dies führt zu einem vergleichsweise geringeren Volumeneffekt von 80 % bis zu maximal 100 % und einer kürzeren Volumenwirkdauer von näherungsweise zwei Stunden (Carl et al. 2010). Dem begrenzten Volumeneffekt stehen jedoch nach Adams et al. (1998), die im Vergleich zu HES-Lösungen, weitgehend neutralen Effekte auf die Gerinnung und die fehlende Nephrotoxizität

gegenüber. Gelatinelösungen finden aufgrund ihres kurzfristigen, maximal isovolämischen Effektes ihren Einsatz beim moderaten Volumenmangelschock (Adams et al. 1998). Laut Carl et al. (2010) wird insbesondere bei Erreichen der renalen Dosisgrenzen für HES der Einsatz auch zum Volumenersatz bei Patienten mit bedrohter Nieren- oder Gerinnungsfunktion sowie bei schwerstem Volumenmangel empfohlen. Weitere Veröffentlichungen zeigen jedoch, dass auch die Anwendung von Gelatine im Vergleich zu Kristalloiden in septischen Patienten und chirurgischen Herzpatienten zu einem erhöhten Risiko für ein akutes Nierenversagen sowie die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie führen kann (Bayer et al. 2013; Bayer et al. 2011). Somit kann Gelatine nicht als unbedenklich eingeschätzt werden.

2.7.3 Biokompatibilität und Volumenersatz im extrakorporalen Kreislauf

Das Volumenmanagement bei kritisch kranken Patienten ist in der Intensivmedizin immer wieder Gegenstand der Forschung. Die Veröffentlichungen zu diesem Thema sind zahlreich, wobei die Wahl des optimalen Volumenersatzes im Fokus steht, ein klarer Konsens bis heute jedoch nicht gefunden ist (Annane et al. 2013; Perel et al. 2013; Myburgh et al. 2012; Finfer et al. 2006). Bereits die reine Hämodilution kann durch Absinken der Koagulationsinhibitoren zu einer Hyperkoagulabilität des Blutes führen (Van der Linden und Ickx 2006). Aber auch kolloidspezifische Effekte im Hinblick auf die Hämostase sind bekannt (Niemi und Kuitunen 2005; Sumpelmann et al. 2000).

Untersuchungen hinsichtlich des Verhaltens unterschiedlicher kolloidaler Volumenersatzmittel in einem extrakorporalen Kreislauf bezüglich der Hämorheologie und Auswirkung auf die Organfunktion liegen jedoch kaum vor. Unger et al. konnten sowohl in vitro, als auch in vivo am Schweinmodell volumenersatzspezifische Einflüsse auf die Hämokompatibilität im extrakorporalen Kreislauf feststellen. So zeigte sich nach Supplementation von Albumin und HES 130/0.4 in vitro eine vergleichsweise bessere Clearance ohne ein vermehrtes Kapillar-Clogging, wohingegen HES200 und Gelatine zu einem gegenteiligen Ergebnis führten (Unger et al. 2005). Die in vitro hämokatibilitäts-verbessernden Eigenschaften von Albumin und HES130/0.4 konnten in der in vivo Studie ebenfalls nachvollzogen werden. So zeigten beide Volumenersatzmittel im Vergleich zur Kontrollgruppe, unter der CVVH einen positiven Einfluss auf die Hämodynamik sowie auf die Nieren- und Lungenfunktion (Unger et al. 2006a). Die Gabe von Gelatine führte hingegen unter der CVVH zu einer deutlichen Reduktion der Biokompatibilität, welche sich mit einer abfallenden Thrombozytenzahl, erhöhten pulmonalen Drücken, einem im zeitlichen Verlauf abfallenden pulmonalen Sauerstofftransport, dem Abfall der Herzleistung sowie der Tendenz einer reduzierten Diurese darstellte (Unger et al. 2006a). Zusätzlich zeigte sich hier der größte Prozentsatz an blockierten Filterkapillaren. Die gleiche Arbeitsgruppe konnte ebenfalls im Schweinmodell eine Beeinflussung der Gerinnungsparameter und des Blutbildes unter der CVVH feststellen, wobei Gelatine durch

eine reduzierte Thrombozytenzahl und Fibrinogen-Konzentration sowie eine verringerte Antithrombin-III-Konzentration imponierte (Bedarf et al. 2013). Volumenersatzspezifische Auswirkungen unter Anwendung eines extrakorporalen Kreislaufes erhalten demnach insbesondere bei kritisch kranken Patienten Bedeutung, die im Rahmen einer Sepsis/SIRS bzw. eines Multiorganversagens ohnehin eine gestörte Hämodynamik, Hämorrheologie und Gerinnung aufweisen.

2.8 Die Leber

Die Leber ist die größte Drüse des Körpers. Sie liegt weitgehend im intrathorakalen Teil der Bauchhöhle (Volmerhaus und Roos 2004). Aufgrund ihrer zahlreichen lebenswichtigen Funktionen wird sie auch als „das zentrale Dienstleistungsorgan“ des Organismus bezeichnet (Jungermann 1985). Die Leber spielt eine zentrale Rolle bei der Verarbeitung von Kohlenhydraten, Lipiden, Aminosäuren und Vitaminen, bei der Synthese und dem Umsatz der meisten Plasmaproteine und bei der Detoxifikation und biliären Ausscheidung von endogenen Stoffwechselprodukten und xenobiotischen Verbindungen (Stalker und Hayes 2008; Jungermann 1985). Leberfunktionsstörungen haben somit, in Anbetracht der Abhängigkeit anderer Organe von den metabolischen Aufgaben der Leber, weitreichende Konsequenzen (Stalker und Hayes 2008).

2.8.1 Das Leberläppchen

Die mikroanatomische Struktureinheit der Leber ist das hexagonale Leberläppchen (*Lobulus hepaticus*), in dem sich die Hepatozyten in annähernd radiär angeordneten Leberzellbalken um eine Zentralvene formieren (Rappaport et al. 1954). In ihren Randbereichen, an denen drei Leberläppchen aneinanderstoßen, befindet sich die Lebertrias, mit je einem Ast der *Vena portae*, der *Arteria hepatica* und ein Gallengang (*Ductus biliferi interlobularis*) in einer gemeinsamen Bindegewebsscheide. Von hier aus zweigen Venulen und Arteriolen ab, die die Lebersinusoiden mit Blut versorgen, welche sich im Zentrum des Leberläppchens zur Zentralvene vereinigen. Der Blutfluss erfolgt somit entgegengesetzt zur Flussrichtung der Galle. In den Sinusoiden vermischt sich das Blut aus *Vena portae* (75 %) und der *Arteria hepatica* (25 %) (Denk et al. 2000). Die Wand der Sinusoide wird von einem diskontinuierlichen Endothel ausgekleidet, dem eine typische Basalmembran fehlt (Burkel und Low 1966). Der zwischen Sinuswand und Hepatozyten befindliche, perisinusoidale Raum wird als Dissé-Raum bezeichnet. Hier ragen die Hepatozyten mit zahlreichen Mikrovilli hinein. Durch die diskontinuierliche sinusoidale Endothelauskleidung ist hier der Stoffaustausch zwischen den Leberzellen und dem Blut möglich. In den Dissé-Raum erfolgt u. a. die Freisetzung von Plasmaproteinen, die von den Hepatozyten produziert wurden und die Hepatozyten werden

von Chylomikronen und Hormonen (Denk et al. 2000) sowie Sauerstoff, Nährstoffen aber auch Entzündungsfaktoren und Toxinen erreicht (Sanz-García et al. 2021).

2.8.2 Die Leberläppchenbereiche und ihre Bedeutung für den Stoffwechsel

Die Versorgung der Hepatozyten erfolgt je nach Lage mit unterschiedlichen Mengen an Nährstoffen, Sauerstoff und Hormonen. Die Hepatozyten im periportalen Bereich werden mit sauerstoff-, nährstoff- und hormonreichem Blut umspült. Die zentrolobulären Hepatozyten, die sich um die Zentralvene herum befinden sind am weitesten von der portalen Blutversorgung entfernt und das sie erreichende Blut hat dementsprechend einen geringeren Nährstoff-, Sauerstoff- und Hormongehalt. Die intermediär liegenden Hepatozyten finden sich zwischen der periportal und der zentrolobulären Leberläppchenzone (Rappaport 1973; Rappaport et al. 1954). Die enzymatische Ausstattung sowie die Zahl der Zellorganellen der Hepatozyten unterscheidet sich innerhalb der drei Zonen (Löffler 2003). Daraus folgen zonale Unterschiede im Glukosemetabolismus, dem Fettstoffwechsel, der Galleproduktion und dem Metabolismus von Xenobiotika (Denk et al. 2000). Dies ist vorteilhaft, da es durch die metabolischen bzw. funktionellen Unterschiede in den Hepatozyten selbst nicht zu kompetitiven Situationen divergierender Stoffwechselwege kommt und einzelne Enzymsysteme situationsangepasst, auf die metabolischen Anforderungen der Leber, reguliert werden können und nicht alle Funktionen gleichermaßen innerhalb einer Zelle bedient werden müssen. In der periportal Zone finden vor allem Stoffwechselvorgänge mit hohem Nährstoff- und Sauerstoffbedarf statt (Glukoneogenese, Aminosäurekatabolismus, Fettsäureoxidation, Cholesterinbiosynthese, Gallensäuresulfatierung und Harnstoffsynthese), im Läppchenzentrum laufen dahingegen vor allem anaerobe Stoffwechselprozesse, Ketogenese, Glykolyse, Liponeogenese, Gallensäurebiosynthese und Glutaminsynthese ab (Jungermann 1985; Häussinger 1983; Jungermann und Katz 1982).

2.8.3 Die Mikrozirkulation in der Leber

Die Leber hat eine doppelte Blutversorgung. Sie bezieht 70-80 % ihres nährstoffreichen Blutes aus der Pfortader und die übrigen 20-30 % sauerstoffreiches Blut aus der Leberarterie. Diese beiden Gefäße verlaufen und verzweigen sich im Portaltrakt. Nach wiederholter Verzweigung versorgen die Endäste der Gefäße die Lebersinusoide gemeinsam mit Blut. Diese Sinusoide, die das Kapillarbett im Leberparenchym bilden, zeichnen sich durch das Vorhandensein von Fenestrae, siebartigen Poren im Endothel, und durch das Fehlen einer Basalmembran aus, die den transvaskulären Austausch zwischen Blut und Leberzellen erleichtert (Kan und Madoff 2008).

Die Regulation des Blutflusses durch die Sinusoide kann potentiell an mehreren Stellen erfolgen. Die Pfortadervenulen, die Leberarteriolen sowie die hepatischen Venulen und die Zentralvenen enthalten in unterschiedlicher Ausprägung glatte Muskelzellen, die zur Kontraktion befähigt sind. Aber auch die Sinusoide selbst weisen kontraktile Zellen (Ito-Zellen, Endothelzellen, Kupffer-Zellen) auf und können damit ihre Perfusion beeinflussen (McCuskey 2000). Das fenestrierte Endothel der Sinusoide ermöglicht zudem einen Plasmafluss von den Sinusoiden in den Dissé-Raum (Sanz-García et al. 2021).

2.8.4 Degenerative Leberzellveränderungen

Eine Vielzahl von Noxen unterschiedlicher Herkunft (Hypoxie, Hypoxämie, Infektionskrankheiten, Intoxikationen) kann degenerative Veränderungen am Lebergewebe hervorrufen. Demgegenüber steht jedoch ein relativ begrenztes Reaktionsmuster des Organs in Form von reversiblen, degenerativen Zellveränderungen unterschiedlicher Ausprägung bis hin zur irreversiblen Parenchymnekrose (Baumgärtner und Gruber 2015; Trautwein 1991). Zudem kann ein zonales Muster der hepatozellulären Schädigung (zentrolobulär, intermediär, peripherolobulär, panlobulär) vorgefunden werden, wobei die zentrolobuläre Degeneration/Nekrose dominant ist. Ursachen sind einerseits, die im Vergleich mit den anderen Zonen, relativ geringere Sauerstoffversorgung, die die Leberzellen anfällig gegenüber hypoxischen Zuständen macht sowie eine hohe enzymatische Aktivität durch die aufgenommene Stoffe in toxische Verbindungen umgewandelt werden können (McGavin und Zachary 2009; Rappaport 1973).

2.8.4.1 Trübe Schwellung

Die trübe Hepatozytenschwellung zeigt sich im mikroskopischen Bild in Form von vergrößerten Hepatozyten mit einem feinkörnigen Zytoplasma (Trautwein 1991). Ursache dessen ist eine Ödematisierung der Mitochondrien durch einen, auf einer reduzierten membranären Ionenpumpenfunktion beruhenden Einstrom von Natrium und Wasser in die Zelle (Baumgärtner und Gruber 2015).

2.8.4.2 Hydropische/Vakuoläre Leberzelldegeneration

Die hydropische Leberzelldegeneration ist wie die trübe Schwellung eine Zellschädigung als Ausdruck eines osmotischen Zellödems (Dancygier und Allescher 2003). Im Vergleich zur trüben Schwellung sind hier jedoch neben den Mitochondrien auch Schwellungen weiterer Zellorganellen zu beobachten (u. a. Golgi-Apparat, endoplasmatisches Retikulum), die sich

lichtmikroskopisch in Form von optisch leeren Zytoplasmavakuolen zeigen (Baumgärtner und Gruber 2015).

2.8.4.3 Nekrose

Die hepatozelluläre Nekrose ist letztlich Ausdruck eines letalen, irreversiblen Zellschadens, der sich als Einzel-, Gruppen- oder auch Massennekrose zeigen kann (Trautwein 1991). Die betroffenen Leberzellen weisen Karyorrhesis und eine Fragmentierung des Zellkörpers auf (McGavin und Zachary 2009).

2.8.4.4 Leberenzyme (AST; ALT, LDH) als mögliche Schädigungsmarker

Aspartat-Aminotransferase (AST):

Die AST kommt neben der Leber auch in anderen Geweben (Herzmuskel, Skelettmuskel, Gehirn, Erythrozyten) vor. Sie liegt beim Schwein im Vergleich zu den Primaten sowie bei Hund und Katze, in deutlich höherer Konzentration im Zytoplasma und in den Mitochondrien der Leberzellen vor und kann daher in die Diagnostik von Lebererkrankungen beim Schwein einbezogen werden (Kraft und Ballauf 1999).

Alanin-Aminotransferase (ALT):

Die ALT findet sich neben der Leber auch im Herzmuskel, dem Skelettmuskel und den Nieren und gilt bei den Primaten sowie Hund, Katze und Kaninchen als „leberspezifisch“ (Kraft und Ballauf 1999). Sie findet sich beim Schwein nur in geringer Konzentration im Zytosol der Hepatozyten und hat für die Labordiagnostik von Lebererkrankungen beim Schwein kaum eine Bedeutung (Kramer und Hoffmann 1997).

Laktatdehydrogenase (LDH)

Die Laktatdehydrogenase wird als relativ unspezifisches Enzym angesehen, da sie in vielen Organen (Leber, Herz, Muskel, Erythrozyten) zu finden ist (Kraft und Ballauf 1999). Ein Enzymanstieg zeigt sich bei Hepatopathien, Muskelerkrankungen sowie Kardiomyopathien.

2.8.4.5 Blutparameter als mögliche Funktionsmarker der Leber

Albumin, Kolloidosmotischer Druck (KOD), Osmolalität:

Aufgrund der vielfältigen Aufgaben der Leber haben Funktionsstörungen bzw. der Ausfall dieses Organs weitreichende Konsequenzen. Eine der wichtigsten Leberfunktionen ist die Synthese von Plasmaproteinen, allen voran das Albumin, welches als wichtigstes

Plasmaprotein den KOD aufrechterhält und damit indirekt zu einer stabilen Plasmaosmolalität beiträgt (Gatta et al. 2012). Weiterhin trägt der hauptsächlich in der Leber gebildete Harnstoff zwar zur Osmolarität bei, gilt jedoch nicht als nichteffektives Solut. Erhöhte Werte führen zwar zu einer Hyperosmolalität, jedoch nicht zu einer Beeinflussung der Tonizität. Harnstoff kann demnach keinen osmotischen Gradienten aufbauen und keine Wasserverschiebung bewirken. Glukose hingegen gilt, wie auch Natrium, als effektives Solut und kann zu einer Wasserumverteilung zwischen dem Extrazellulär- und Intrazellulärraum führen (Alscher et al. 2008). Eine weitere Einflussnahme der Leber auf die Osmolalität erfolgt über intrahepatische Osmorezeptoren (Lechner et al. 2011). Eine adäquate Sauerstoffversorgung und Leberperfusion spiegelt sich damit in stabilen Plasmawerten wieder.

Harnstoff, Kreatinin, Glucose, Laktat:

Die Harnstoffsynthese ist eine energetisch anspruchsvolle, leberspezifische Stoffwechselleistung, die intakte Mitochondrienfunktion im Zusammenspiel mit umfangreichen Transaminierungen vereint (Koolman und Röhm 2009). Zusammen mit der Serumkreatinin-Konzentration, die aus dem Gleichgewicht von Kreatin-Synthese, Kreatin-Aufnahme mit der Nahrung, metabolischem Proteinturnover und renaler sowie extrarenaler Kreatinin-Elimination hervorgeht (Barcelos et al. 2016; Slack et al. 2010), können Anstiege von Harnstoff und Kreatinin bei voller renaler Funktion Hinweise auf entsprechende Verschiebungen in der Stoffwechselaktivität der Leber bieten. Die Homöostase von Blutglukose und Laktat (in kreislaufstabilen, nicht azidotischen Individuen) gibt Hinweise auf die Leistungsfähigkeit der Leber (Sola-Penna 2008; Tappy et al. 1995).

3 FRAGESTELLUNG

Die Anwendung der CVVH in der Intensivmedizin erfolgt häufig zeitgleich mit einer kontinuierlichen Volumensubstitution. Hierfür stehen verschiedene Volumenersatzmittel zur Verfügung, deren Einsatz bei intensivmedizinischen Patienten bis heute kontrovers diskutiert wird, jedoch ohne einen Konsens zur Empfehlung eines dieser Produkte zu erbringen. Eine sich häufig sehr komplex gestaltende Behandlung von Intensivpatienten birgt die Gefahr biokompatibilitätsbedingter Wechselwirkungen einzelner Therapiekomponenten, was letztlich für diese Patienten, die ohnehin häufig schon ein gestörte Blutzusammensetzung, Hämodynamik, Gerinnung und Organinsuffizienzen aufweisen, lebensbedrohlich sein kann. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mögliche volumenersatzspezifische Auswirkungen kristalloider und kolloidaler Lösungen, unter Anwendung eines extrakorporalen Kreislaufes, in einem gesunden Schweinmodell auf Anzeichen einer potentiellen, hepatischen Beeinträchtigung zu untersuchen. Zu diesem Zweck erfolgten die histopathologische Untersuchung der Leber sowie die Analyse in diesem Kontext klinisch relevanter Blutparameter, um mögliche Risiken für intensivmedizinische Patienten mit eingeschränkter Organfunktion zu eruieren.

4 MATERIAL UND METHODIK

4.1 Studienüberblick

Für diesen Versuch wurden 66 Schweine randomisiert auf fünf Volumenersatzmittelgruppen. Die verwendeten Volumenersatzmittel sind in Tab. 1 aufgeführt. Innerhalb der Gruppen erfolgte die zufällige Verteilung auf je eine Kontrollgruppe (KT-Gruppe) und eine Hämofiltrationsgruppe (CVVH-Gruppe). Die Tiere der CVVH-Gruppen wurden insgesamt 6,5 h an einen Hämofiltrationskreislauf angeschlossen und erhielten über den gesamten Zeitraum eine Infusion mit dem ihrer Gruppe entsprechenden Volumenersatzmittel. Zu fünf definierten Zeitpunkten erfolgten umfangreiche Messungen der Blutparameter und Hämodynamik. Die KT-Tiere wurden dem gleichen Prozedere unterzogen, jedoch nicht an einen Hämofiltrationskreislauf angeschlossen. Unmittelbar nach Beendigung des Versuches erfolgte die Tötung der Tiere mit anschließender histologischer Aufarbeitung der Leber.

Tab. 1: Im Versuch verwendete Volumenersatzmittel und deren Eigenschaften

Volumenersatzmittel (Handelsname)	Wirkstoff	Elektrolyte (mmol/L)	Osmolarität (mmosmol/L)	pH-Wert
Natriumchlorid (NaCl 0,9%, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland)	Natriumchlorid	Na+: 154 Cl-: 154	308	5,0-7,0
HES130/0,4, 6% (Voluven, Fresenius Kabi)	Poly(O-2-hydroxyethy)stärke molare Substitution: 0,8-0,45 mittleres Molekulargewicht: 130.000 Da	Na+: 154 Cl-: 154	308	4,0-5,0
HES200/0,5, 6% (HAES-Steril, Fresenius Kabi)	Poly(O-2-hydroxyethy)stärke molare Substitution: 0,43-0,55 mittleres Molekulargewicht: 200 000 Da	Na+: 154 Cl-: 154	308	3,5-6,0
Albumin (Humanalbumin 20%, CSL Behring GmbH, Marburg) auf 4% verdünnt in NaCl	Humanalbumin (zur Angleichung an die isoonkotischen, synthetischen Kolloide wurde die Albuminlösung verdünnt	Na+: keine Mengenangabe für Albumin- Ausgangslösung Cl-: 120-125	keine Angabe	keine Angabe
Gelatine (Gelafundin 4%, B. Braun, Melsungen, Deutschland)	succinylierte Gelatine Molekulargewicht: 30 000 Da	Na+: 154 Cl-: 120	274	7,1-7,7

4.2 Der Aufbau des Hämofiltrationskreislaufes

Der Hämofiltrationskreislauf (Abb. 2) bestand aus einem „arteriellen Schenkel“ über den das venöse Blut mittels einer Blutpumpe (AK 10, Gambro Hechingen, Deutschland) zu einem Hämofilter (FH 6S, Fa. Gambro) geleitet wurde. Die Eigenschaften des verwendeten Hämofilters sind in Tab. 2 dargestellt. Im Filter erfolgte die Abtrennung des Filtrates vom Blut. Dieses Modell basiert auf einem Filtrat-rückinfundierenden Betriebsmodus, bei dem das Filtrat mittels einer Pumpe, über eine Luftblasen- und Koagelfalle („bubble trap“), in den venösen Blutschenkel des Systems zurückgeführt und damit dem Tier reinfundiert wird. Auf diese Weise kommt es nicht zur kontinuierlichen Clearance aller Plasmakomponenten und die im Rahmen der Biokompatibilität freigesetzten Mediatoren kumulieren, statt eliminiert zu werden. Damit wird die Biokompatibilitätsreaktion des Organismus während des rezirkulierenden Modus beschleunigt. In der Endphase des Versuches wurde das Filtrat dann in Analogie zum therapeutischen Einsatz einer Hämofiltration verworfen und isovolämisch glukose-substituierte, balancierte Elektrolytlösung (Jonosteril®, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland) infundiert. Für den Aufbau des CVVH-Kreislaufes wurden untereinander kompatible klinisch etablierte, biokompatible Filter, Pumpen, Schläuche und Katheter verwendet.

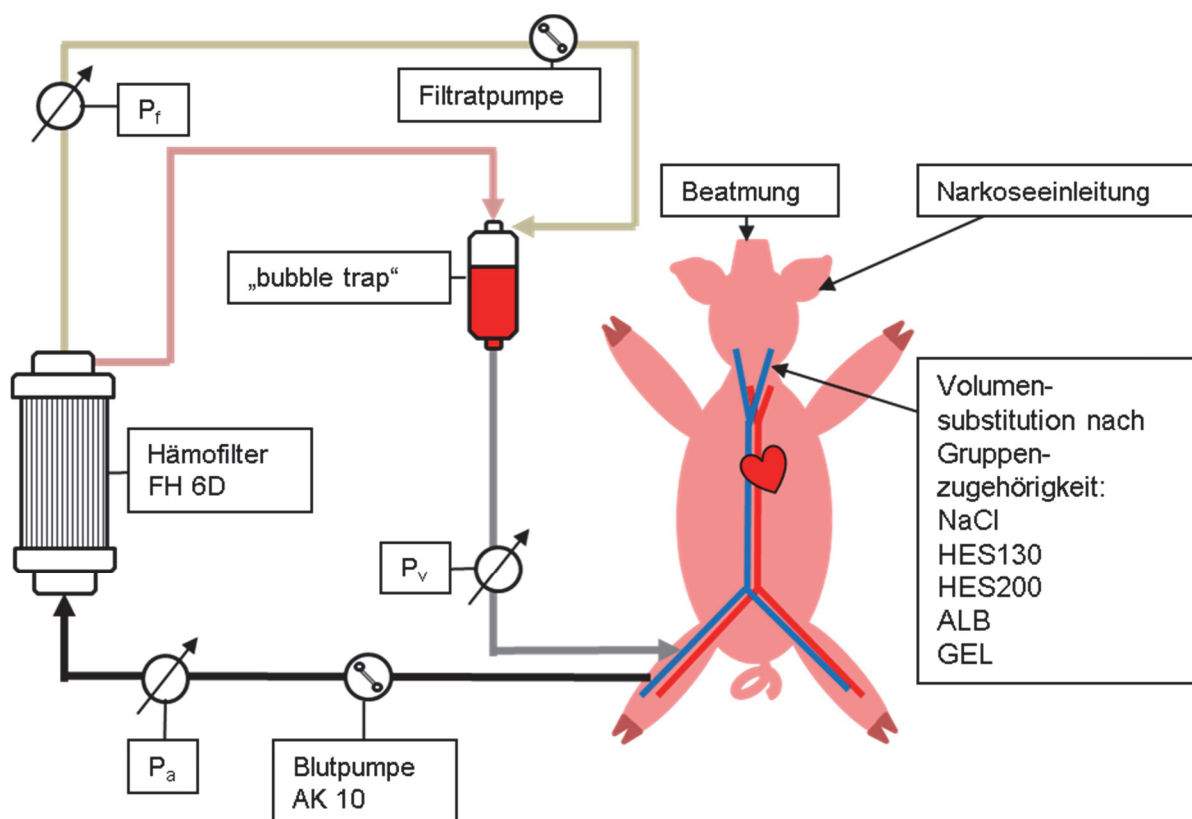


Abb. 2: Experimenteller Aufbau des Hämofiltrationskreislaufes
(P_f = Filtratdruck, P_a = Druck im arteriellen Schenkel, P_v = Druck im venösen Schenkel)

Tab. 2: Eigenschaften des Hämofilters FH 6S, Fa. Gambro.

Membranoberfläche	0,6 m ²
Membran	Polyamid S TM -Membran
Innerer Durchmesser der Kapillaren	215 µm
Effektive Länge	140 mm
Wanddicke	50 µm

4.3 Versuchstiere

Die Tierversuche wurden von der Berliner Tierschutzbehörde unter der Tierversuchsnummer G 0313/03 am 12.02.2004 genehmigt. Die Durchführung des Projektes erfolgte nach den Richtlinien der Europäischen und der Deutschen Gesellschaft für Versuchstierkunde (GV-SOLAS) sowie der Tierärztlichen Vereinigung für Tierschutz (TVT) in den Forschungseinrichtungen für Experimentelle Medizin (FEM) der Charité (ISO 9001:2008), Campus Virchow-Klinikum in Berlin, unter der Betreuung von PD Dr. Juliane Unger, Leiterin der AG Extrakorporale Detoxifikation. Die Haltung der Versuchstiere erfolgte auf mit Stroh eingestreuten, planen Vollböden bei standardisierten klimatischen Bedingungen (Temperatur: 20-22 °C, Luftfeuchtigkeit <70%) in Tageslichträumen mit einem Tag/Nacht-Rhythmus von zwölf Stunden. Wasser stand ad libitum zur Verfügung, die Fütterung erfolgte mit Standardfutter für Mastläufer. Spiel- und Beschäftigungsmöglichkeiten waren gegeben. Zwölf Stunden vor Versuchsbeginn wurde den Tieren das Futter entzogen, um eine übermäßige Kreislaufbelastung und hepatische Stoffwechseleffekte durch eine postprandiale Phase am Morgen bei der Anästhesieeinleitung zu vermeiden. Wasser stand den Versuchstieren uneingeschränkt zur Verfügung.

Für den Versuch wurden gesunde, junge, weibliche Schweine, eine Kreuzung aus Deutscher Landrasse und Large White, mit einem Körpergewicht von 40 ± 6 kg gewählt.

4.4 Versuchsgruppen

Die Versuchstiere wurden entsprechend der fünf Volumenersatzmittel in Gruppen unterteilt, welche jeweils aus einer Kontrollgruppe (KT) und einer Hämofiltrationsgruppe (CVVH) bestanden. Insgesamt bildeten somit jeweils 6-7 Tiere die KT-Gruppen und CVVH-Gruppen. Zwei Tiere wurden aufgrund von intravitalen, technischen Messfehlern aus der Studie ausgeschlossen. Es ergaben sich die Tierzahlen wie in Tab. 3 dargestellt.

Tab. 3: Tierzahlen der verschiedenen Volumenersatzmittelgruppen.

Volumenersatzmittel	Anzahl der KT-Tiere	Anzahl der CVVH-Tiere
NaCl (NaCl 0,9 %)	n = 7	n = 6
HES 130 (Voluven® 6 %)	n = 6	n = 7
HES 200 (HAES-steril® 10 %)	n = 6	n = 7
ALB (Humanalbumin 20 %)	n = 7	n = 7
GEL (Gelafundin® 4%)	n = 6	n = 7

4.5 Experimenteller Ablauf

4.5.1 Anästhesie

Die Prämedikation der Versuchstiere erfolgte durch intramuskuläre Injektion von 5 mg/kg Azaperon (Stresnil; Janssen-Cilag, Neuss, Deutschland), 0,03 mg/kg Atropinsulfat (atropine sulfate; B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) sowie 10 mg/kg Ketamin (Ursotamin; Serumwerk, Bernberg, Deutschland). Für die Anästhesie wurden ein venöser Zugang in die Ohrvene gelegt und einleitend 5-7 mg/kg Propofol (Propofol 1 % MCT; Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland) appliziert. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte durch die Injektion von 17 ± 3 mg/kg/h Thiopental (Trapanal; ALTANA Pharma, Konstanz, Deutschland) und $4,6 \pm 0,9$ µg/kg/h Fentanyl (Fentanyl; Janssen-Cilag, Neuss, Deutschland). Die orale Intubation (Hi-Lo Lanz, ID 7.0, Mallinckrodt, Irland) fand in Bauchlage statt. Muskelrelaxantien wurden nicht verabreicht. Die Überwachung der optimalen Narkosetiefe erfolgte zusätzlich durch die regelmäßige Kontrolle neurologischer Reaktionen (Zwischenzehenreflex, Nasenscheidewandreflex), da Veränderungen der Herzfrequenz und des Blutdrucks auch Folge von Biokompatibilitätsreaktionen sein können und dementsprechend als Alleinmerkmal keine verlässliche Beurteilung und Kontrolle der Narkosetiefe bieten. Die mechanische Beatmung der Tiere erfolgte in einem volumenkontrollierten Modus mit einem Ventilator 711 (Siemens, Forchheim, Deutschland). Die Beatmungsparameter wurden wie in Tab. 4 aufgeführt eingestellt.

Auch die Körperkerntemperatur der Versuchstiere wurde überwacht und bei 38-39 °C, unter Verwendung einer Wärmedecke und eines konvektiven Systems (Warm Touch, Tyco Healthcare, Neustadt, Deutschland), gehalten.

Tab. 4: Werte der Beatmungsparameter.

Parameter	Wert
Endexpiratorischer Druck (PEEP)	5 cmH ₂ O
Inspiratorische Sauerstofffraktion (FI _O ₂)	30 % (0,3)
Periphere Sauerstoffsättigung (SpO ₂)	> 95 %
Sauerstoffpartialdruck (PaO ₂)	13,3-20,0 kPa
Expiratorische CO ₂ -Konzentration	4-4,7 kPa
Verhältnis Inspiration zu Expiration	1:2

4.5.2 Instrumentierung

Für die arteriellen und venösen Zugänge erfolgte die chirurgische Präparation der entsprechenden Blutgefäße, mit nachfolgender Punktion und Einbringen von Kathetern mittels der Seldinger Technik. In die *Vena jugularis* wurde eine Schleuse für einen Pulmonalarterienkatheter (CritiCath, SP5127 S-TIP TD, Becton Dickinson, Heidelberg, Deutschland) gelegt. Weitere Katheter wurden in die *Arteria femoralis* (Arterienkatheter, Combidyn, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) und in die *Vena femoralis dexter* (Doppellumenkatheter, 11F, 20 mm lang; Gambro, Hechingen, Deutschland) eingebracht. Das Legen eines weiteren Venenzuganges für die Flüssigkeitssubstitution erfolgte in die *Vena femoralis sinister* (8F Umhüllung, Arrow, Erdingen, Deutschland). Alle Katheter wurden mit physiologischer Kochsalzlösung gespült. Weiterhin wurde die Bauchhöhle entlang der *Linea alba* im Bereich der beiden letzten Gesäugekomplexe mit einem 40 mm langen Schnitt eröffnet, um einen Ballonkatheter (balloon catheter Wiruthan, CH 12; Rüscher, Kernen Deutschland) in die Harnblase einzulegen sowie einen weiteren Katheter (Cystofix, 4 mm, B. Braun, Deutschland) in das kaudale Drittel der Bauchhöhle, um einen möglicherweise entstehenden Ascites auffangen und untersuchen zu können. Der Verschluss der Bauchhöhle erfolgte mit den üblichen Nahttechniken.

4.5.3 Versuchsablauf

Während der Instrumentierung erhielten die Versuchstiere intravenös eine balancierte Elektrolytlösung (Jonosteril®, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland), um eine mögliche Dehydratation in Folge des nächtlichen Fastens auszugleichen. Nach der Narkoseeinleitung und Instrumentierung der Versuchstiere sowie einer Ruhephase von 15 min, wurde mit der Durchführung des Versuchsprotokolls, wie in Abb. 3 und der Messung der Blut- und Hämodynamikparameter zu fünf definierten Zeitpunkten begonnen (Tab. 5).

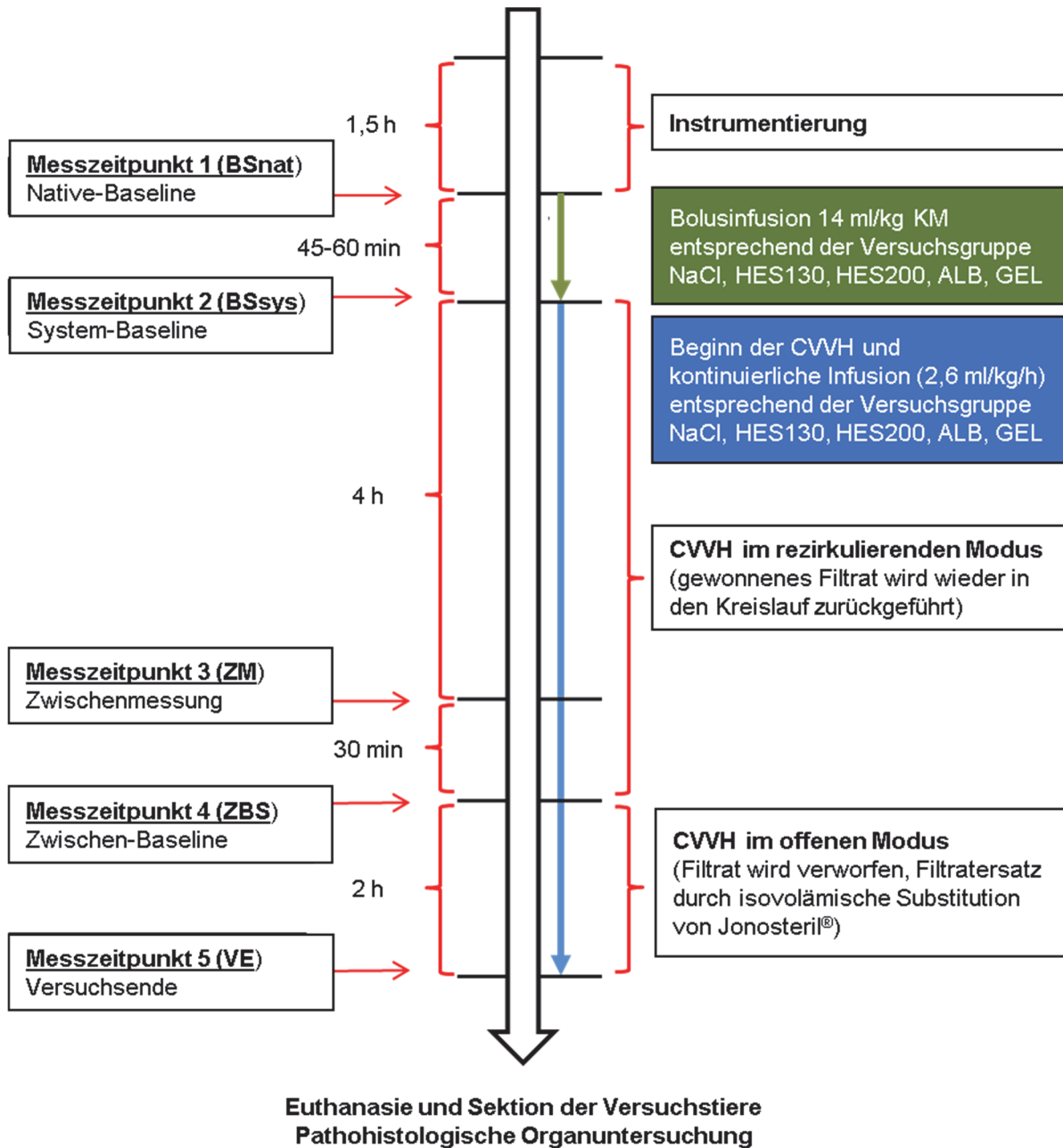


Abb. 3: Schema des Versuchsablaufes (modifiziert nach Unger et al. 2006a).

Tab. 5: Beschreibung der Messzeitpunkte.

Messzeitpunkt	Beschreibung
1 (Native-Baseline, BSnat)	1,5 h nach der Narkoseeinleitung wurden die Daten für die <i>Native-Baseline (BSnat)</i> erhoben. Danach erfolgte eine Bolusinfusion von 14 ml/kg KM des der jeweiligen Versuchsgruppe zugeordneten Substitutes. Je nach Körpermasse der Schweine dauerte diese Infusion 45-60 min. Weiterhin erhielten alle Tiere zur Antikoagulation einen Heparinbolus von 100 I.U./kg KM. Vor Einleitung des Blutes in den Hämofiltrationskreislauf und Start des rezirkulierenden Modus erfolgte eine Spülung des Systems mit 3 Litern NaCl-Lösung (B. Braun Schiwa GmbH & Co.KG, Glandorf, Deutschland).
2 (System-Baseline, BSsys)	Etwa 2,5 h nach der Narkoseeinleitung wurden die CVVH-Gruppen an den Hämofiltrationskreislauf angeschlossen und nach weiteren 15 min Ruhephase, die <i>System-Baseline-Messungen (BSsys)</i> durchgeführt. Die Hämofiltration lief nun im rezirkulierenden Modus, was eine Rückführung des gewonnenen Filtrates in den Hämofiltrationskreislauf bedeutete. Zeitgleich erfolgte die kontinuierliche Infusion des gruppenspezifischen Volumenersatzmittels (2,6 ml/kg/h) mittels einer Pumpe (SchiwaMatic 7000N, Schiwa GmbH, Glandorf, Deutschland). Unfraktioniertes Heparin (Liquemin, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland) wurde kontinuierlich bis zum Ende des Versuches infundiert.
3 Zwischenmessung, ZM)	Die <i>Zwischenmessung (ZM)</i> erfolgte nach 4 h im rezirkulierenden Hämofiltrationsmodus. Insgesamt erfolgte während der gesamten 4 h im geschlossenen Hämofiltrationskreislauf eine kontinuierliche Erhöhung des Blutflusses und der Filtrationsrate zur Ermittlung höchstmöglicher Clearanceleistungen durch das Hämofiltrationssystem in potentieller Abhängigkeit vom begleitend infundierten Volumenersatzmittel (Unger et al. 2006a).
4 (Zwischen-Baseline, ZBS)	Nach der vierten Messung mit Bestimmung maximaler Flussraten erfolgte die Einstellung auf standardisierte Flussraten zur Ermittlung potentieller Gruppenunterschiede in der verbleibenden hydraulischen Kapazität des Filters und seiner Strömungswiderstände für die Erhebung der <i>Zwischen-Baseline (ZBS)</i> nach dann insgesamt 4,5 Stunden Hämofiltration im rezirkulierenden Modus.
5 (Versuchsende, VE)	Nach den 4,5 h im rezirkulierenden Modus wurde der Betrieb in den offenen Standardmodus umgestellt, was die Verwerfung des Filtrates und dessen isovolämischen Ersatz mit postdilutorisch appliziertem, Glukose substituiertem Jonosteril® (Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Deutschland) bedeutete. Nach 2 h in diesem Standardmodus erfolgten die <i>Versuchsende-Messungen (VE)</i> aller Parameter.

Zusätzlich erhielten die Versuchstiere während der Anästhesie intravenös 1,2 ml/kg/h kristalloide Flüssigkeit, da der Fentanyl- und Heparinperfusor zusätzlich physiologische Kochsalzlösung enthielt und das Thiopental mit sterilem pyrogenfreiem Wasser gelöst war. Zudem wurde physiologische Kochsalzlösung bei der stündlichen Katheterspülung und bei der Thermodilution zur Messung des Herzminutenvolumens verwendet. Insgesamt erhielten die Tiere 3,9 ml/kg/h des gruppenspezifischen Volumenersatzmittels sowie weitere 5,1-5,4 ml/kg/h kristalloide Lösung. Nach Ablauf des Versuches wurden die Tiere mittels einer Überdosierung von Thiopental (1 g, Trapanal; ALTANA Pharma, Konstanz, Deutschland) und Kaliumchlorid (60 ml, 1 mol/l, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland) euthanasiert. Hiernach schlossen sich die Sektion der Schweine und die Entnahme von Gewebeproben aus Lunge, Niere, Leber, Milz und Darm, für die histologische Aufarbeitung an, wobei in der vorliegenden Arbeit die Leber im Mittelpunkt steht.

4.5.4 Monitoring der Hämodynamikparameter

Die Kontrolle der Hämodynamikparameter erfolgte über einen Hewlett Packard Monitor (HP 66S; Bad Homburg, Deutschland). Alle 30 min wurden der mittlere arterielle Druck, der mittlere pulmonalarterielle Druck, der zentralvenöse Druck sowie die Herzfrequenz aufgezeichnet. Alle 60 min erfolgte die Aufzeichnung des pulmonalkapillären Verschlussdruckes, des Herzzeitvolumens, des systemischen Gefäßwiderstandes und des pulmonalen Gefäßwiderstandes. Die Messung des Herzzeitvolumens (HZV) erfolgte über das Verfahren der Thermodilution mittels Bolusinjektion von 5 ml physiologischer Kochsalzlösung mit Raumtemperatur, da die gewöhnlich für höhere Messgenauigkeit zu wählende 4°C kalte physiologische Kochsalzlösung bei den Schweinen zu reflektorischem Ansteigen der pulmonalarteriellen Drücke und damit zu schwer reproduzierbaren HZV-Messwerten führte. Diese Messungen dienen in dieser Arbeit nur der methodischen Sicherung bzgl. der Interpretation der leberrelevanten Resultate.

4.5.5 Monitoring der Lungen- und Nierenfunktion

Der maximale inspiratorische Druck, der Plateaudruck, der positive endexpiratorische Druck und das Tidalvolumen wurden durch einen Ventilator 711 (Siemens, Forchheim, Deutschland) aufgezeichnet. Der entidale CO₂-Gehalt wurde über einen Anästhesiegasmonitor (NGM 1000; Stephan/Pfaender, Trebbin, Deutschland) kontrolliert. Das Monitoring der peripheren Sauerstoffsättigung erfolgte ebenfalls über den Hewlett Packard Monitor (HP 66S; Bad Homburg, Deutschland). Diese Parameter, inklusive des Atemminutenvolumens wurden alle 30 min aufgezeichnet. Diese Messungen dienen in dieser Arbeit nur der methodischen Sicherung bzgl. der Interpretation der leberrelevanten Resultate.

4.5.6 Untersuchte Blutparameter

Die Analyse der gewonnenen Blutproben erfolgte durch das Institut für klinische Chemie der Universitätsmedizin Berlin-Charité der Humboldt Universität in Berlin. Hierfür wurden etablierte Standardmethoden verwendet. Es erfolgte die Untersuchung der in Tab. 6 aufgelisteten klinisch-chemischen Parameter, wobei sich in der Literatur unterschiedliche Angaben zu den Normwerten beim Schwein abhängig von Alter und Nutzung fanden.

Tab. 6: Gemessene klinisch-chemische Parameter und deren Referenzwerte beim Schwein.

Parameter		nach Kraft und Ballauf (1999)	nach Nerbas (2008) (Aufzucht 110. LT)
Elektrolyte	Natrium (mmol/L)	138-165	138-152
	Kalium (mmol/L)	4,0-5,0	3,67-6,71
	Calcium (mmol/L)	2,4-3,0	1,6-3,8
	Chlorid (mmol/L)	102-106	keine Angabe
	Phosphat (mmol/L)	2,1-3,3	1,8-3,1
Substrate	Protein (g/dL)	bis 8,6	5,15-7,96
	Albumin (g/dL)	1,8-3,1	1,9-4,1
	Kreatinin (mg/dL)	0,45-1,5	0,84-1,93
	Harnstoff (mg/dL)	20-50	17,30-43,66
	Glukose (mg/dL)	70-115	59,46-107,39
	Laktat (mg/dL)	keine Angabe	15,41-116,13
Enzyme	ALT (U/L)	bis 68	3,0-50,5
	AST (U/L)	bis 35	6,9-32,5
	LDH (U/L)	keine Angabe	236-1094
Zusätzlich	KOD (mmHg)	keine Angabe	keine Angabe
	Osmolalität (mosmol/kg)	keine Angabe	keine Angabe

Die Ermittlung des KOD erfolgte unter Verwendung eines Membranonkometers (BMT 921, Thomae GmbH, Biberach, Deutschland) mit einem Membran-Cut-off von 20 kDa.

4.6 Aufarbeitung der Organproben

Die entnommenen Organproben wurden getrimmt, unmittelbar in beschriftete Gewebereinbettkassetten verbracht und für 48 h in einer 4%igen gepufferten Formaldehydlösung fixiert. Für die vorliegende Arbeit erfolgte die histologische Aufarbeitung der Leber.

4.6.1 Gewebereinbettung und Färbung

Die Gewebeproben wurden in einem Einbettautomaten (Hypercenter XP, Fa. Shandon, Frankfurt am Main, Deutschland) in einer aufsteigenden Alkoholreihe entwässert und anschließend mit Xylol und dann mit Paraffin durchtränkt. Hiernach schloss sich das Ausgießen der Gewebeproben in Paraffinblöcke an, von denen darauffolgend an einem Rotationsmikrotom (Leica RM2245, Fa. Leica Biosystems, Nussloch, Deutschland) 3-5 µm dicke Schnittpräparate angefertigt und auf Objektträger gezogen wurden. Pro Leberpräparat erfolgte die Herstellung von einem Objektträger mit zwei Gewebeschnitten. Danach wurden die Objektträger für etwa 30-40 min in einen Wärmeschrank verbracht, um hier bei 60°C das Paraffin abzuschmelzen. Es folgte die Färbung der histologischen Präparate in einem Färbeautomaten (Varistain 24-4, Fa. Shandon, Frankfurt am Main, Deutschland). Es wurde eine Färbung mit Hämatoxylin-Eosin (HE-Färbung) (Romeis et al. 1989) durchgeführt. Die gefärbten Präparate wurden mit Deckgläsern versehen, welche mittels eines Eindeckmediums auf die Objektträger aufgebracht wurden.

4.6.2 Mikroskopische Auswertung

Vor der histopathologischen Untersuchung wurden insgesamt sieben Parameter ausgewählt, die morphologische Hinweise auf eine veränderte Hämodynamik/Mikrozirkulation, Zellschädigung und Entzündung liefern können: (1) Ödematisierung der Portalfelder, (2) sinusoidaler Blutstau, (3) Erweiterung der Dissé-Räume, (4) Zentralvenendurchmesser, (5) hepatozelluläre Ödematisierung, (6) hepatozelluläre Vakuolisierung und (7) Leukozyteninfiltration. Für jeden Parameter wurde ein histologischer Score erstellt.

Pro Versuchstier wurden im histologischen Schnittpräparat zehn gut beurteilbare Leberläppchen ausgewählt und jeweils mit der Zentralvene als Mittelpunkt in vier Quadranten geteilt (Abb. 4). Das Scoring des sinusoidalen Blutstaus, der Erweiterung der Dissé-Räume, der hepatozellulären Ödematisierung und Vakuolisierung erfolgte durch Beurteilung eines Gesichtsfeldes bei 20facher Vergrößerung, pro Leberläppchen-Quadrant, im periportal, intermediären und zentrolobulären Leberläppchenbereich. Pro Parameter ergaben sich somit zusammenfassend 120 Scorewerte pro Versuchstier. Zusätzlich wurden pro Versuchstier 40 Portalfelder hinsichtlich einer Ödematisierung und 80 Gesichtsfelder nach dem Grad der

Leukozyteninfiltration gescort sowie die Durchmesser von 10 gut sichtbaren Zentralvenen (gemessen an der engsten Stelle) ermittelt. Pro Versuchstier standen demnach für statistische Auswertung der histologischen Parameter 610 Score-Werte zur Verfügung.

Die mikroskopische Auswertung erfolgte verblindet ohne Kenntnis der Versuchstier- und Gruppenzugehörigkeit des entsprechenden Leberpräparates. Verwendet wurde ein Mikroskop der Firma Leica Microsystems (Typ 020-518.600 DM/LS III/98).

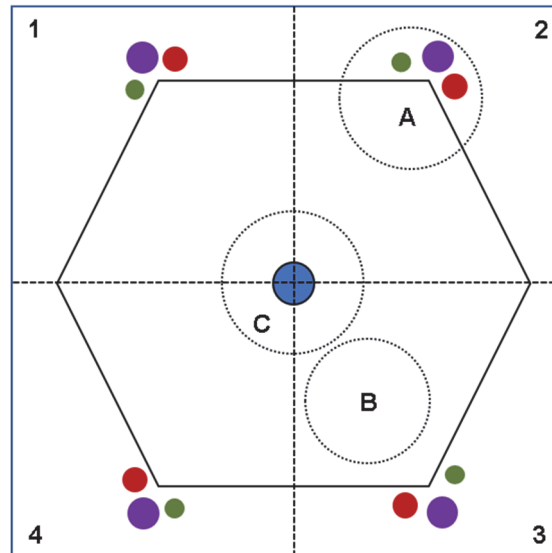


Abb. 4: Schematische Einteilung eines Leberläppchens in vier Quadranten (1, 2, 3, 4) mit der Zentralvene als Mittelpunkt.
A = periportal (inklusive Lebertrias), B = intermediär, C = zentrolobulär

4.6.3 Histopathologische Scoreparameter und histologisches Scoring

Nachfolgend wird eine genauere Darstellung und Erläuterung der Graduierung des histologischen Scorings der einzelnen Parameter, modifiziert nach Wevers (2001), vorgenommen.

4.6.3.1 Histologische Parameter im Kontext mit einer möglichen veränderten Hämodynamik/Mikrozirkulation in der Leber

Im Hinblick auf eine, durch die Hämofiltration bzw. durch die verwendeten Volumenersatzmittel veränderte Hämodynamik, erfolgte die histologische Beurteilung der Ödematisierung der Portalfelder, des sinusoidalen Blutstaus und der Erweiterung der Dissé-Räume auf mögliche morphologische Korrelate nach dem in Tab. 7 modifizierten Scoring-Schema nach Wevers (2001). Für die Beurteilung der Ödematisierung der Portalfelder wurden pro Leberläppchen vier Portalfelder begutachtet. Die angeführten Scorewerte 2 und 3 wurden bei

den Versuchstieren nicht erreicht. Abb. 5 zeigt exemplarische Beispiele für die Scorewerte 0 und 1.

Pro Leberläppchen wurden zudem je vier Gesichtsfelder des periportal, intermediären und zentrolobulären Bereiches im Hinblick auf den sinusoidalen Blutstau und die Erweiterung der Dissé-Räume gescort. Abb. 6 und Abb. 7 zeigen exemplarische Beispiele für die Scorewerte 0, 1, 2 und 3.

Zusätzlich erfolgte die morphometrische Ermittlung des Zentralvenendurchmessers an zehn Leberläppchen pro Versuchstier, wobei jeweils der geringste Durchmesser erfasst wurde.

Tab. 7: Scoring für die histopathologischen Parameter, die im Zusammenhang mit der Mikrozirkulation in der Leber stehen (modifiziert nach Wevers 2001).

Score	Ödematisierung der Portalfelder	n-Werte/ Leberläppchen	n-Werte/ Leber
0	keine interstitielle Ödematisierung, keine Erweiterung der Lymphgefäße	4	40
1	geringe interstitielle Ödematisierung, geringe Erweiterung der Lymphgefäße		
2	mittelgradige interstitielle Ödematisierung, mittelgradige Erweiterung der Lymphgefäße		
3	hochgradige interstitielle Ödematisierung, hochgradige Erweiterung der Lymphgefäße		
Score	Sinusoidaler Blutstau (periportal, intermediär, zentrolobulär)	n-Werte/ Leberläppchen	n-Werte/ Leber
0	Lumen der Sinuskapillaren kaum darstellbar	12	120
1	Lumen der Sinuskapillaren deutlich darstellbar, Sinuskapillaren gering gestaut		
2	Lumen der Sinuskapillaren moderat erweitert, Sinuskapillaren mittelgradig gestaut		
3	Lumen der Sinuskapillaren hochgradig erweitert, Sinuskapillaren hochgradig gestaut		
Score	Erweiterung der Dissé-Räume (periportal, intermediär, zentrolobulär)	n-Werte/ Leberläppchen	n-Werte/ Leber
0	kein Spalt zwischen Sinusendothel und Hepatozyten	12	120
1	geringer Spalt zwischen Sinusendothel und Hepatozyten		
2	mittelgradiger Spalt zwischen Sinusendothel und Hepatozyten		
3	hochgradiger Spalt zwischen Sinusendothel und Hepatozyten		

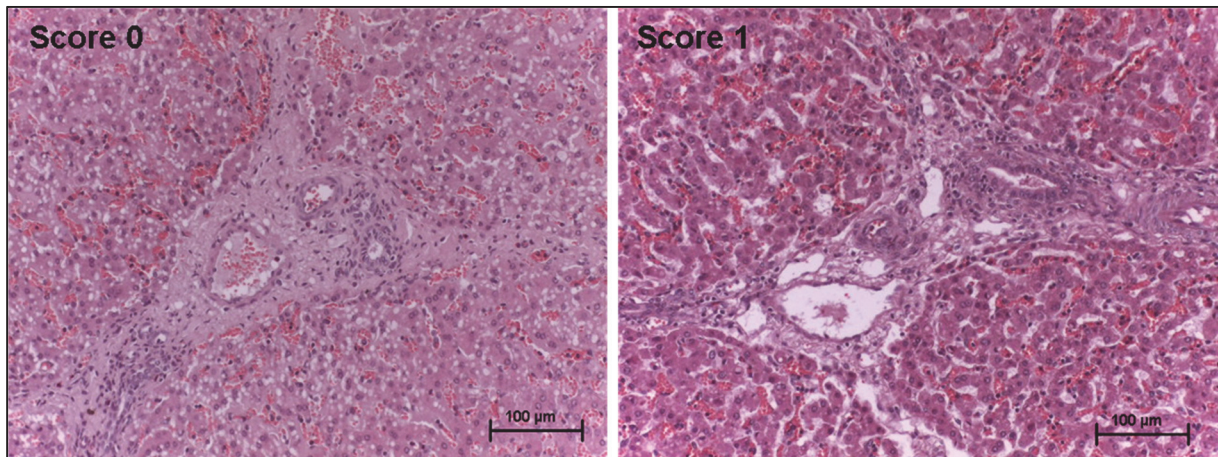


Abb. 5: Histologische Beispielfotos für das Scoring der Ödematisierung der Portalfelder.
HE-Färbung, 20fache Vergrößerung.
Score 0: Tier KT31, HES130, Score 1: Tier HF8, ALB

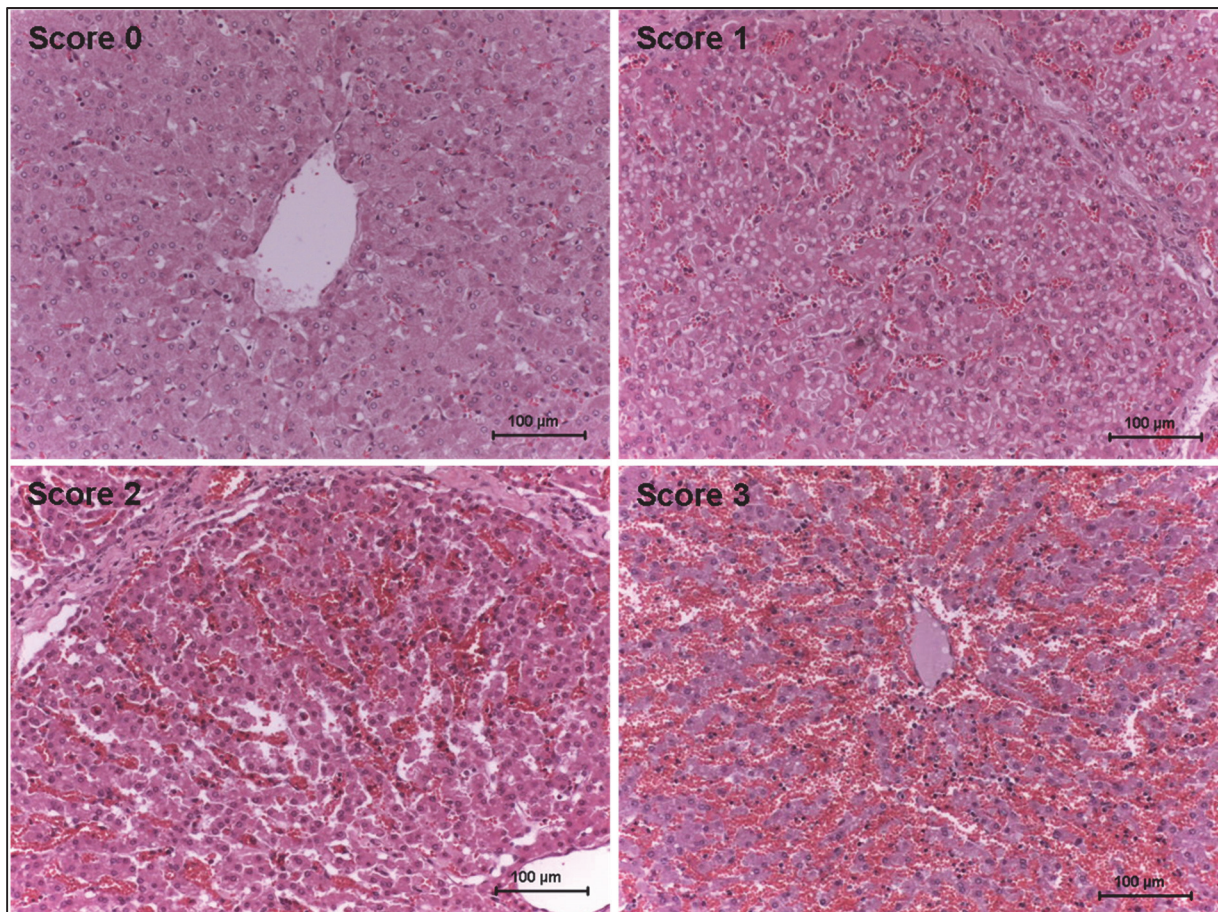


Abb. 6: Histologische Beispielfotos für das Scoring des sinusoidalen Blutstaus.
HE-Färbung, 20fache Vergrößerung.
Score 0: Tier HF22, HES130, Score 1: Tier KT31, HES130, Score 2: Tier HF2, NaCl, Score 3: Tier HF15, HES130

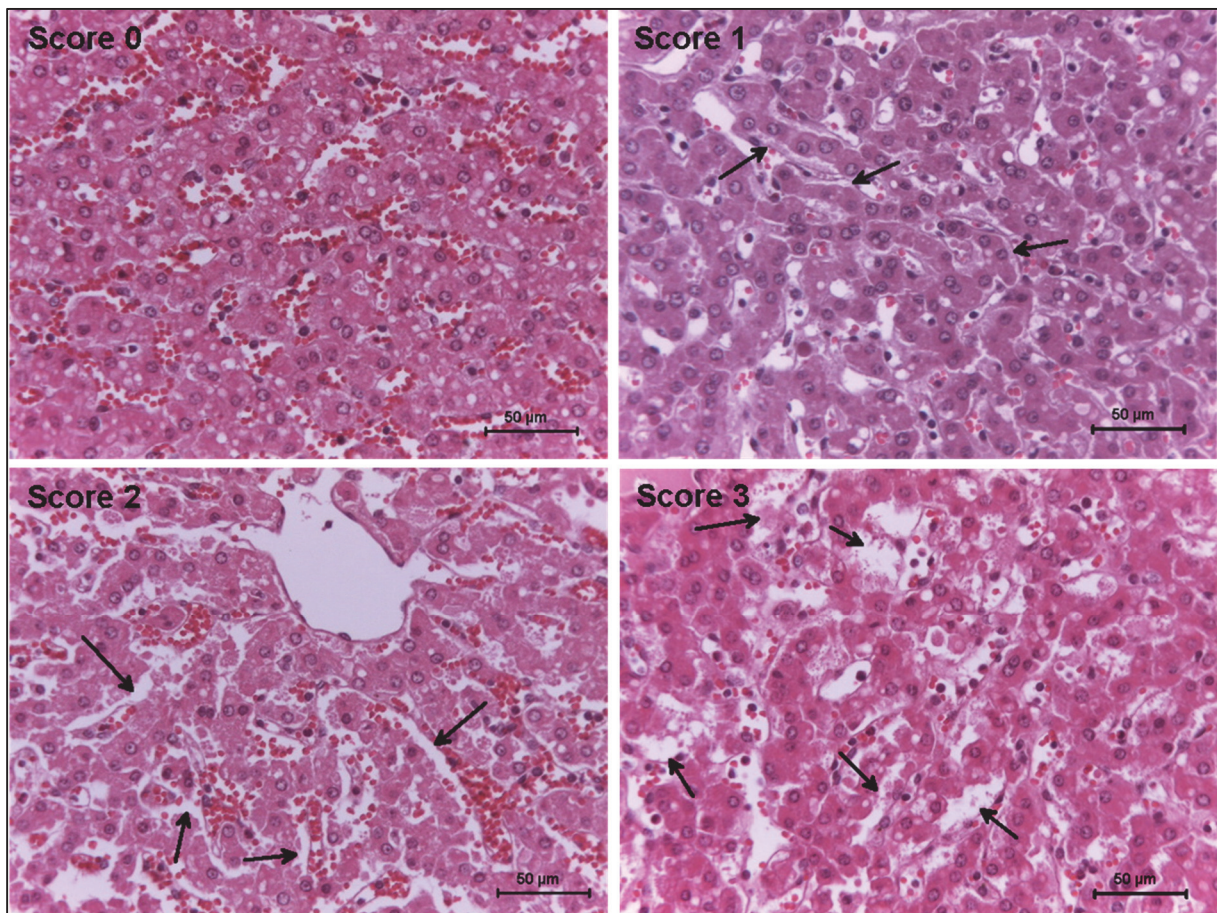


Abb. 7: Histologische Beispielfotos für das Scoring der Erweiterung der Dissé-Räume.

HE-Färbung, 40fache Vergrößerung. → = erweiterte Dissé-Räume

Score 0: Tier KT10, HES200, Score 1: Tier HF27, HES200, Score 2: Tier KT16, NaCl, Score 3: Tier KT11, ALB

4.6.3.2 Histologische Parameter im Kontext mit einer möglichen zellulären Schädigung in der Leber

Um Hinweise auf eine mögliche, volumenersatzmittelspezifische Zellschädigung, als Folge einer reduzierten Biokompatibilität während der Hämofiltration zu erlangen, wurden die hepatozelluläre Ödematisierung und Vakuolisierung nach dem Scoring-Schema in Tab. 8 bewertet.

Pro Leberläppchen wurden je vier Gesichtsfelder des periportal, intermediären und zentrolobulären Bereiches gescort. Abb. 8 und Abb. 9 zeigen exemplarische Beispiele für die Scorewerte wobei der Scorewert 3 beim Parameter der hepatozellulären Vakuolisierung nicht von den Versuchstieren erreicht wurde.

Tab. 8: Scoring für die histopathologischen Parameter, die im Zusammenhang mit einer möglichen hepatozellulären Schädigung stehen (modifiziert nach Wevers 2001).

Score	Hepatozelluläre Ödematisierung (periportal, intermediär, zentrolobulär)	n-Werte/ Leberläppchen	n-Werte/ Leber
0	keine Ödematisierung	12	120
1	gering feinschaumiges Zytoplasma		
2	mittelgradige Auflockerung des Zytoplasmas		
3	hochgradige Auflockerung des Zytoplasmas mit Vergrößerung der Hepatozyten		
Score	Hepatozelluläre Vakuolisierung (periportal, intermediär, zentrolobulär)	n-Werte/ Leberläppchen	n-Werte/ Leber
0	keine Vakuolisierung des Zytoplasma	12	120
1	einzelne Vakuolen im Zytoplasma		
2	zahlreiche kleine Vakuolen im Zytoplasma		
3	Zytoplasma mit großen Vakuolen, ballonierende Degeneration		

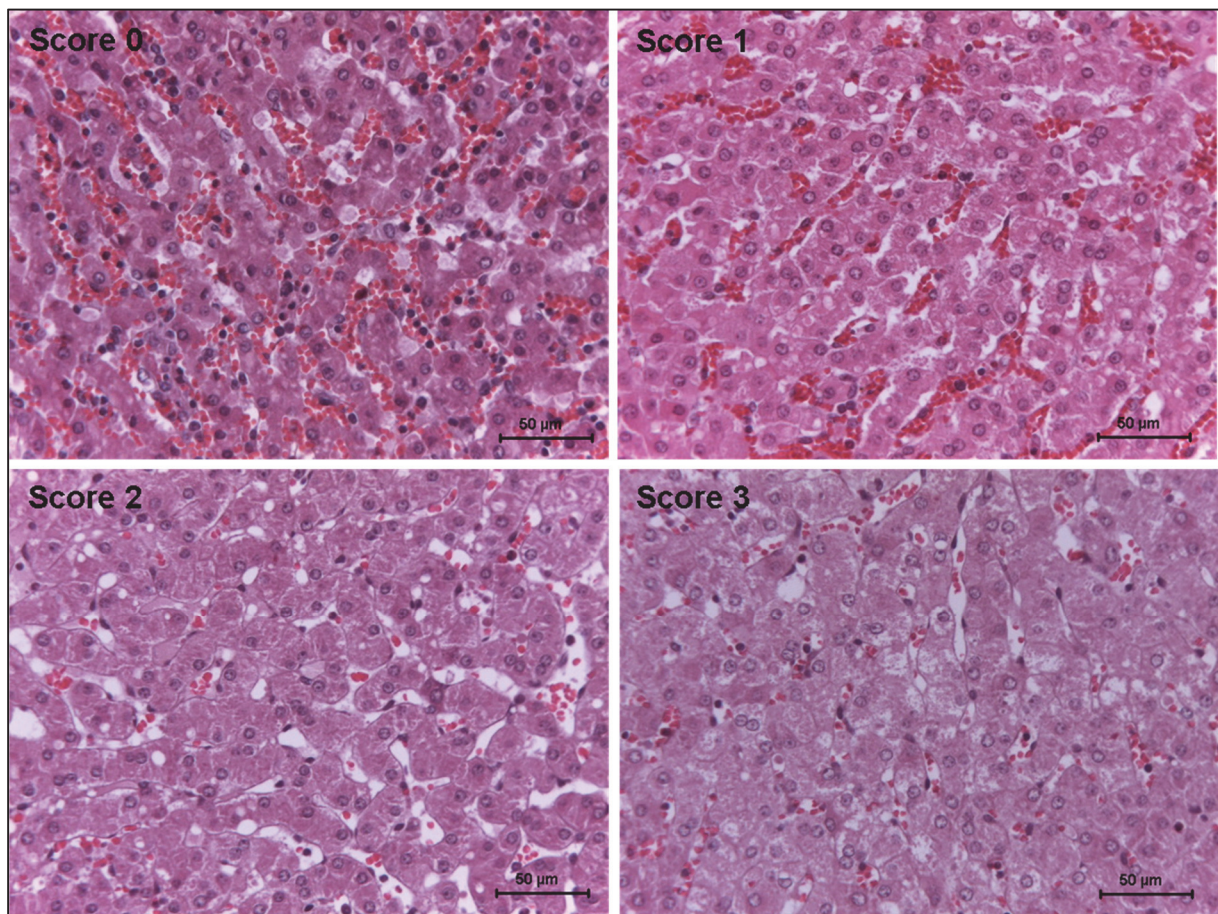


Abb. 8: Histologische Beispielfotos für das Scoring der hepatozellulären Ödematisierung. HE-Färbung, 40fache Vergrößerung.

Score 0: Tier HF8, ALB, Score 1: Tier KT19, HES200, Score 2: Tier HF10, HES200, Score 2: Tier HF25, GEL

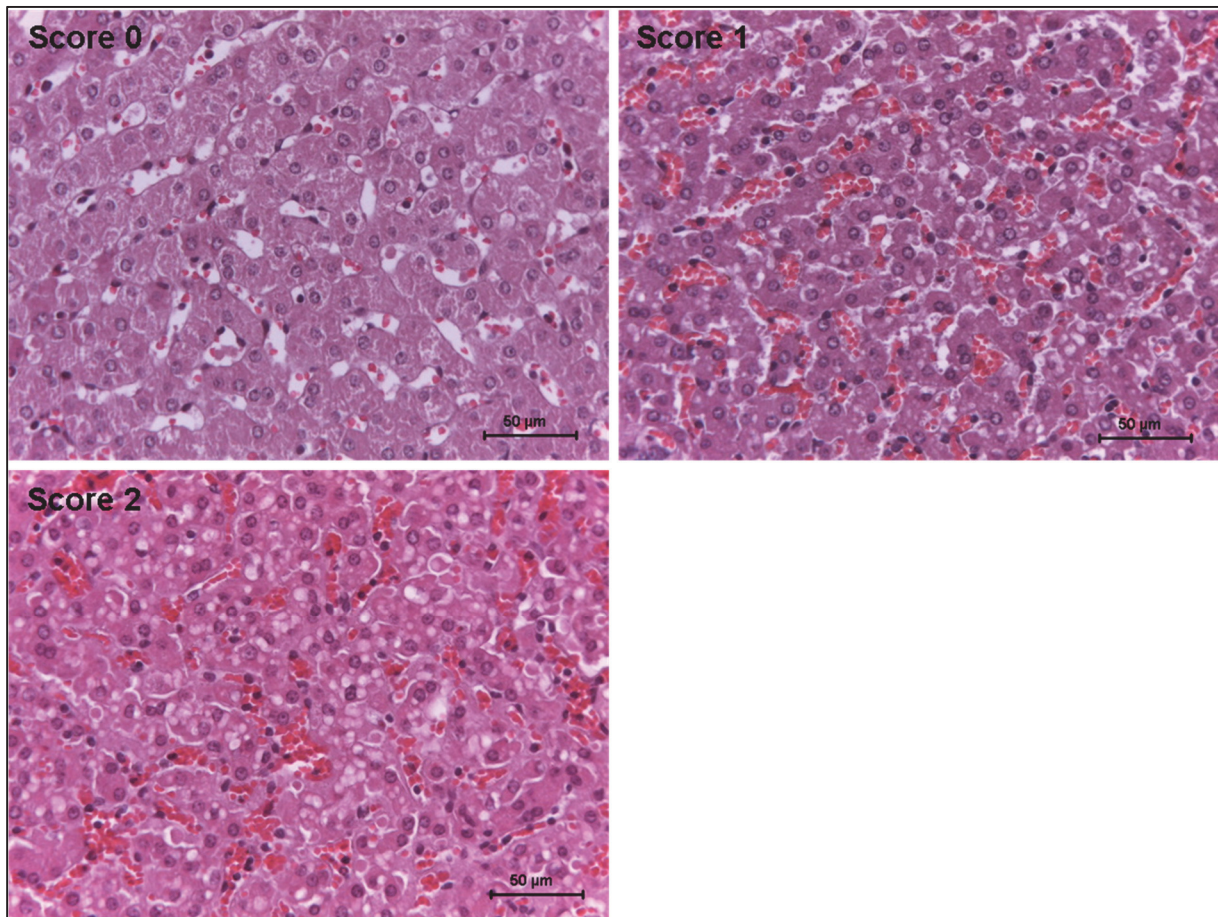


Abb. 9: Histologische Beispielfotos für das Scoring der hepatozellulären Vakuolisierung. HE-Färbung, 40fache Vergrößerung. Score 0: Tier HF22, HES130, Score 1: Tier HF3, HES200, Score 2: Tier KT19, HES200

4.6.3.3 Leukozyteninfiltration

Weiterhin erfolgte die Beurteilung des Ausmaßes der Leukozyteninfiltration. Der verallgemeinernde Begriff „Leukozyt“ wird hier gewählt, da sich in den Lebern histologisch stets eine gemischte Zellpopulation, vorrangig aus neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten, vorfand. Pro Leberläppchen wurden acht Gesichtsfelder bei 20facher Vergrößerung gescort (Tab. 9).

Tab. 9: Scoring für die Leukozyteninfiltration (modifiziert nach Wevers 2001).

Score	Leukozyteninfiltration	n-Werte/ Leberläppchen	n-Werte/ Leber
0	0-20 Leukozyten/20er-Gesichtsfeld	8	80
1	21-40 Leukozyten/20er-Gesichtsfeld		
2	41-80 Leukozyten/20er-Gesichtsfeld		
3	>80 Leukozyten/20er-Gesichtsfeld		

4.6.4 Zusammenhang zwischen Histologie und Blutchemie

Um mögliche Zusammenhänge von morphologischer Zellschädigung und Enzymliberation (AST, ALT, LDH) sowie Hämodynamik und den blutchemischen Parametern mit Volumeneffekt (Albumin, Protein, KOD) darzustellen, erfolgte eine Neuordnung der KT- und CVVH-Tiere, unabhängig von der Volumenersatzmittel-Gruppe nach ihren mittleren histologischen Scorewerten (Tab. 10) zu vier Scoregruppen (0, 1, 2, 3) und anschließend die Auswertung der genannten klinisch-chemischen Parameter der so neu entstandenen Gruppen (Tab. 34: Histologische mittlere Scorewerte der Kontrolltiere. Farblich dargestellt die Regruppierung der Versuchstiere unabhängig vom Volumenersatzmittel nach ihren mittleren Scorewerten. Tab. 34, Tab. 35).

Tab. 10: Zuordnung der mittleren histologischen Scores zu den vier Score-Gruppen (0-3).

Mittlerer histologischer Scorewert	Zugeordnete Score-Gruppe
0-0,49	Score 0
0,5-1,49	Score 1
1,5-2,49	Score 2
2,5-3	Score 3

5 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung der Statistik-Software SigmaStat 3.0 für Windows (Fa. Systat Software GmbH, Erkrath, Deutschland).

Da die ermittelten Daten in der Analyse keine Normalverteilung erreichten, wurden für die statistische Auswertung nichtparametrische Tests angewendet.

Für statistische Vergleiche von KT-Gruppe und korrespondierender CVVH-Gruppe wurde der Mann-Whitney Rank Sum Test angewendet. Der Vergleich der fünf CVVH-Gruppen resp. der KT-Gruppen untereinander erfolgte mittels Kruskal-Wallis-Test. Um hier Gruppen mit signifikanten Unterschieden zu identifizieren wurde als post-hoc Methode der Dunns´Test für ungleiche Gruppengrößen und beim Vergleich der Leberläppchenzonen untereinander der Tukey-Test für gleiche Gruppengrößen angeschlossen. Vergleiche der einzelnen Messzeitpunkte innerhalb einer Gruppe (BSnat, BScys, ZM, ZBS, VE) erfolgten unter Anwendung des Friedman-Tests für wiederholte Messungen.

Als statistisch signifikant wurden P-Werte kleiner 0,05 angesehen.

Für die grafische Darstellung der Ergebnisse wurde das Programm SigmaPlot 8.0 für Windows (Fa. Systat Software GmbH, Erkrath, Deutschland) genutzt.

Die Messwerte der blutchemischen Parameter wurden als Verlaufsdiagramme mit Fehlerbalken und Darstellung des Median generiert. Die Veranschaulichung der kumulierten Messwerte der Blutchemie sowie des histologischen Scorings erfolgte mittels Box Plots mit Darstellung der 25. und 75. Perzentile, des Medians, Minimal- und Maximalwert sowie Ausreißern.

6 ERGEBNISSE

Der Ergebnisteil gliedert sich in drei Hauptabschnitte:

1. Die Ergebnisse der Blutchemie werden gegliedert dargestellt: Parameter der Plasmahomöostase, Parameter mit Volumeneffekt und Parameter im Kontext mit einer möglichen Zellschädigung.
2. Die Ergebnisse der Leberhistologie werden gegliedert dargestellt: Parameter im Kontext zur Mikrozirkulation in der Leber sowie Parameter im Kontext zu einer möglichen Zellschädigung und Leukozyteninfiltration.
3. Im dritten Abschnitt werden die Ergebnisse der Histologie ausgewählten Parametern der Blutchemie gegenübergestellt, mit besonderem Augenmerk auf Parameter der Hämorrheologie/Hämodynamik und Zellschädigung.

6.1 Ergebnisse der Blutchemie

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Blutchemie dargestellt. Die vollständigen Ergebnistabellen finden sich im Anhang (Tab. 13 bis Tab. 28). Alle Ergebnisse basieren auf einer durchgehend stabilen Hämodynamik, stabiler Säure-Basen-Homöostase im Blut und erhaltener Diurese im physiologischen Bereich. Für die klinische Situation spielt neben dem Parameterverlauf und absoluten Peak- und Minimalwerten auch die Dauer einer Exposition eine maßgebliche Rolle. Hierfür wäre in der Intensivmedizin der Blutzuckerspiegel das geläufigste Beispiel. Kurze Schwankungen in der Blutzuckervariabilität sind tolerabel, während starke Schwankungen über einen längeren Zeitraum intensivmedizinisch mit einer höheren Sterblichkeit in Verbindung gebracht werden (Todi und Bhattacharya 2014). Anstiege und Abfälle können somit therapierelevant werden, wenn sie zu lange anhalten. Entsprechend wurde in die Versuchsauswertung zur Übersicht auch die Kumulation der Werte des gesamten Zeitraumes eingeschlossen.

6.1.1 Blutparameter der Plasmahomöostase

6.1.1.1 Phosphat

Alle Versuchsgruppen blieben innerhalb des physiologischen Referenzbereiches für die Phosphat-Konzentration (siehe Kapitel 4.5.6, Tab. 6), trotz phosphatfreien Infusionslösungen. Auffallend in allen Gruppen zeigte sich unabhängig vom Volumenersatzmittel bis zum Messzeitpunkt 4 (und damit einer Standardsituation von mehrstündiger Narkose und Infusionsgabe) ein paralleler Anstieg der Plasmaphosphatspiegel, wobei der Anstieg in den

CVVH-Gruppen, im rezirkulierenden Hämofiltrationsmodus, signifikant zur Ausgangsmessung (Messzeitpunkt 1) war (Abb. 10). Während die Phosphat-Konzentration in den KT-Gruppen bis zum Versuchsende (Messzeitpunkt 5) weiter anstieg, war in den CVVH-Gruppen nach Übergang in den offenen Hämofiltrationsmodus mit Verwerfen des Ultrafiltrates (Messzeitpunkt 5) ein, im Vergleich zu den KT-Gruppen, korrekativer, signifikanter Abfall der Phosphat-Konzentration zu beobachten (Abb. 10). Weiterhin lagen die Messwerte der CVVH-Gruppen zu Versuchsende (5), entsprechend dem phosphatfreien Substitutat, unter den Anfangsmesswerten (Abb. 10). Insgesamt ergaben sich in den HES- und ALB-infundierten Tieren die stärksten Werteverchiebungen über die Zeit.

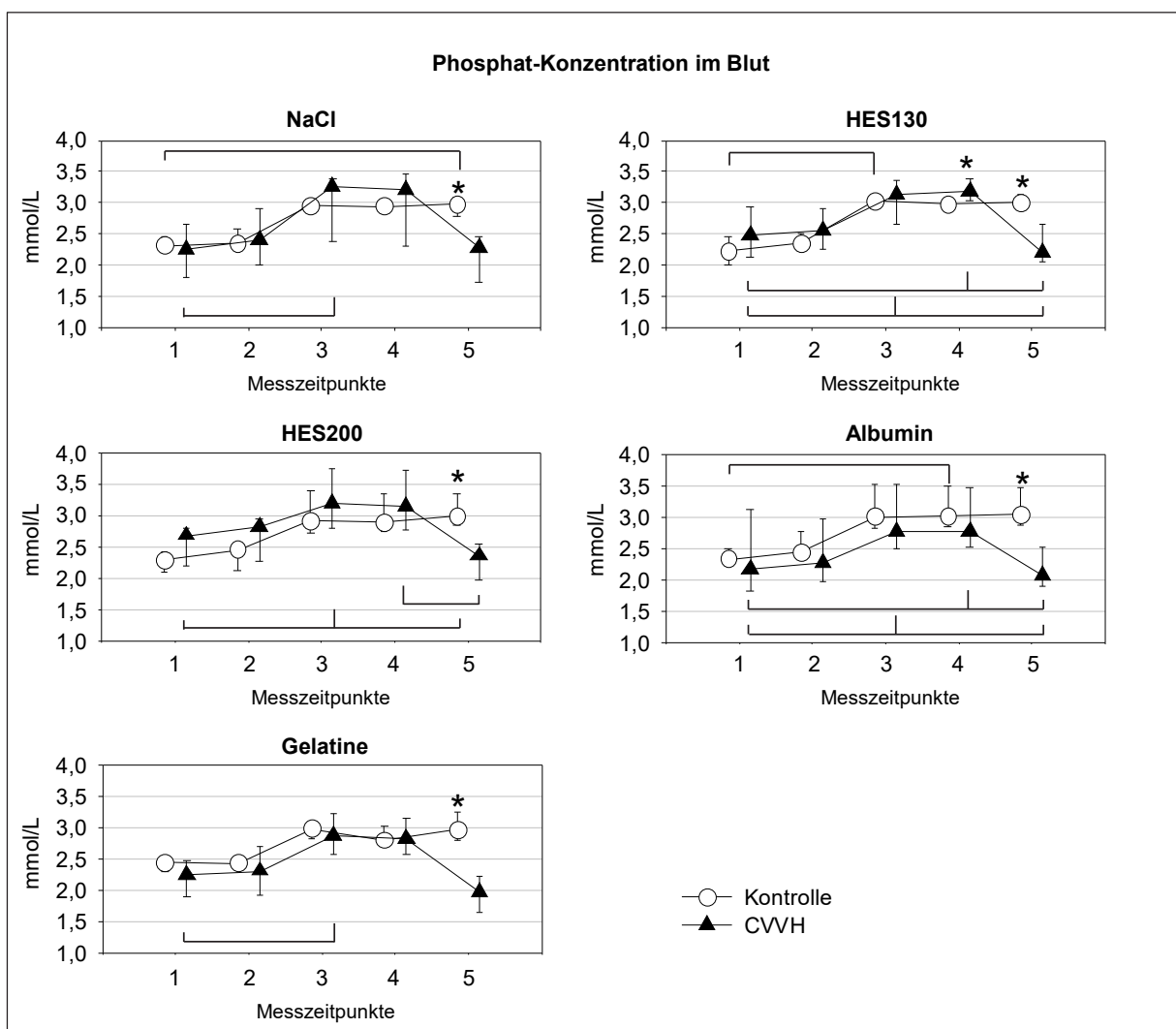


Abb. 10: Zeitlicher Verlauf der Phosphat-Konzentration (mmol/L) im Blut. Vergleich von Kontrolle (○) und CVVH (▲). Darstellung als Verlaufsdiagramme mit Median (○/▲), Minimum (⊥), Maximum (⊤). Die X-Achse zeigt die fünf Messzeitpunkte: 1 = BSnat (vor gruppenspezifischer Infusion und Anschluss an die CVVH), 2 = BSsys (nach gruppenspezifischer Bolusinfusion und Anschluss an die CVVH), 3 = ZM (nach 4 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 4 = ZBS (nach 4,5 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 5 = VE (nach 2 h Hämofiltration, offener Modus/Versuchsende). * = Signifikanz gleicher Messzeitpunkte von Kontrolle und CVVH, $P < 0,05$. Klammern zeigen Signifikanz verschiedener Messzeitpunkte innerhalb einer Gruppe, $P < 0,05$.

Die kumulierten Phosphatwerte zeigen einen signifikanten Unterschied zwischen CVVH- und KT-Gruppe bei den beiden proteinbasierten Infusionslösungen (ALB, GEL), wobei dies auf dem noch stärkeren Abfall der Werte in der Phase der offenen Hämofiltration beruhte (Abb. 11)

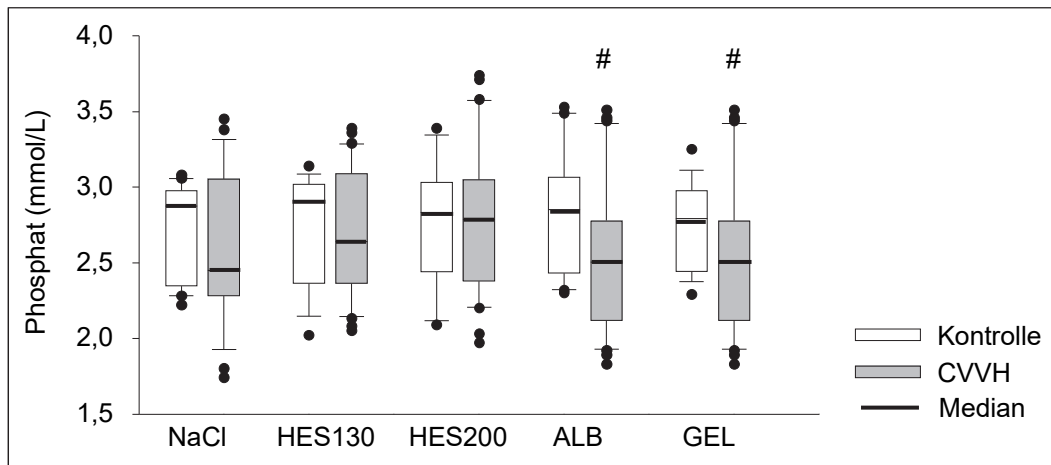


Abb. 11: Phosphat-Konzentration (mmol/L) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, nach Kumulation aller fünf Messzeitpunkte.

Die Boxplots zeigen Median (—), Minimum (⊥), Maximum (⊤), eine Box mit Quartilwerten von 25% und 75% sowie Ausreißer (•). # = Signifikanz zwischen KT- und CVVH-Gruppe, $P < 0,05$.

6.1.1.2 Natrium

Ausgehend von vergleichbar hohen Natriumwerten in allen Infusionslösungen (≤ 154 mmol/L) ließ die Blut-Natrium-Konzentration in allen Gruppen einen weitgehend zeitlich parallelen Verlauf in den KT- und CVVH-Gruppen über den Versuchszeitraum erkennen (Abb. 12), wobei die gemessenen Werte innerhalb des physiologischen Referenzbereiches blieben (siehe Kapitel 4.5.6., Tab. 6).

Die CVVH-GEL-Kombination (proteinbasierte Infusion) wies einen signifikanten Anstieg der Natrium-Konzentration im geschlossenen Hämofiltrationsmodus bis zum Messzeitpunkt 4 auf (Abb. 12). Zudem war nach Übergang in den offenen, therapieanalogen Hämofiltrationsmodus mit Verwerfen des Ultrafiltrates (Messzeitpunkt 5) und Substitution einer balancierten Elektrolytlösung (Jonosteril® Na: 137 mmol/L) erwartungsgemäß ein Abfall der Natrium-Konzentration zu beobachten, der bei ALB in der kurzen Zeit auch signifikant war.

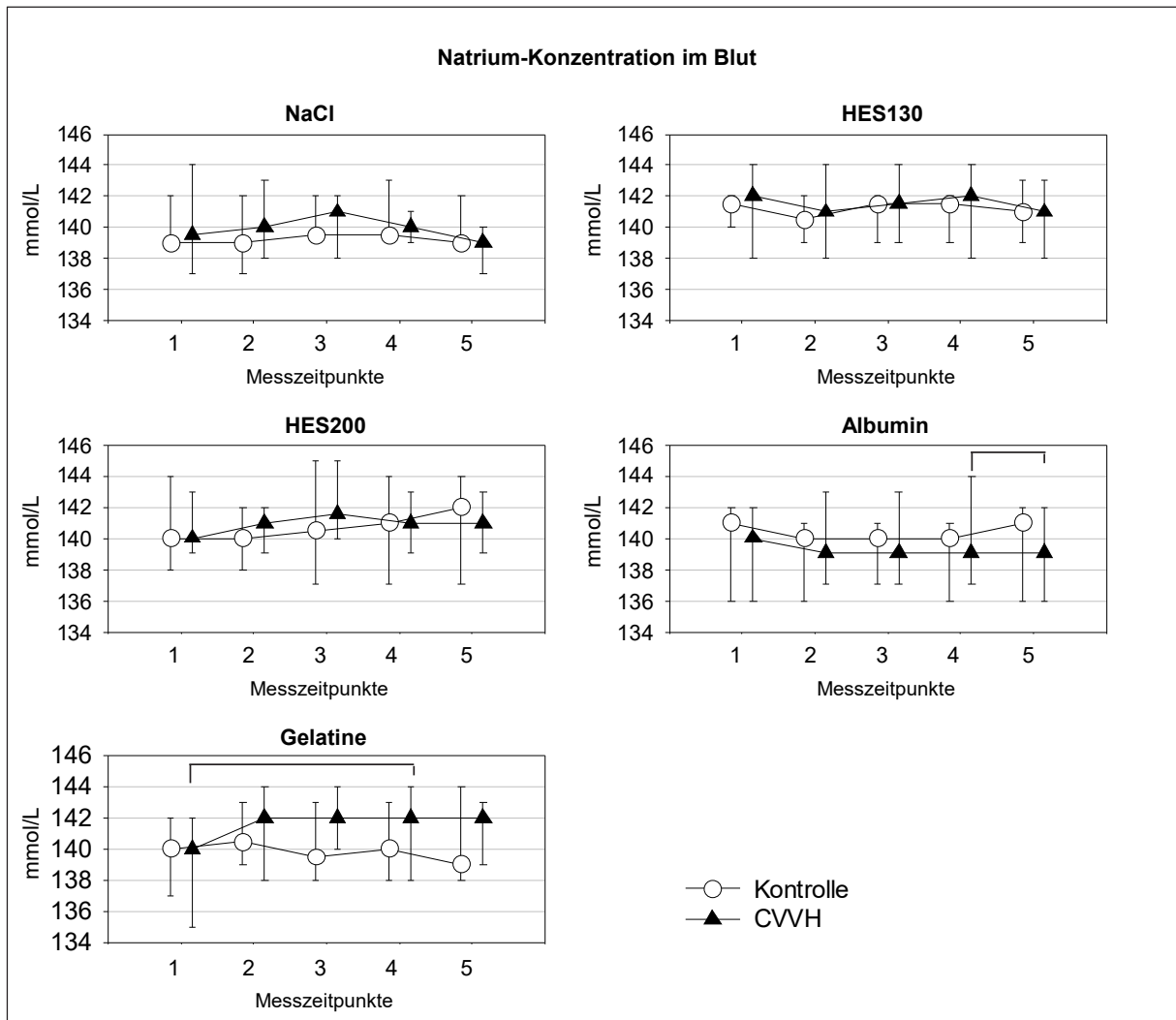


Abb. 12: Zeitlicher Verlauf der Natrium-Konzentration (mmol/L) im Blut. Vergleich von Kontrolle (○) und CVVH (▲). Darstellung als Verlaufsdiagramme mit Median (○/▲), Minimum (⊥), Maximum (⊤). Die X-Achse zeigt die fünf Messzeitpunkte: 1 = BSnat (vor gruppenspezifischer Infusion und Anschluss an die CVVH), 2 = BSsys (nach gruppenspezifischer Bolusinfusion und Anschluss an die CVVH), 3 = ZM (nach 4 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 4 = ZBS (nach 4,5 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 5 = VE (nach 2 h Hämofiltration, offener Modus/Versuchsende). Klammern zeigen Signifikanz verschiedener Messzeitpunkte innerhalb einer Gruppe, $P < 0,05$.

Ausgehend von vergleichbaren nativen Baseline-Daten (Messzeitpunkt 1), ergab der Intergruppenvergleich der CVVH-Gruppen für die Kolloid-Lösungen aus Stärke und Gelatine die höchsten Natriumwerte über den Gesamtzeitraum des Versuches (Abb. 13).

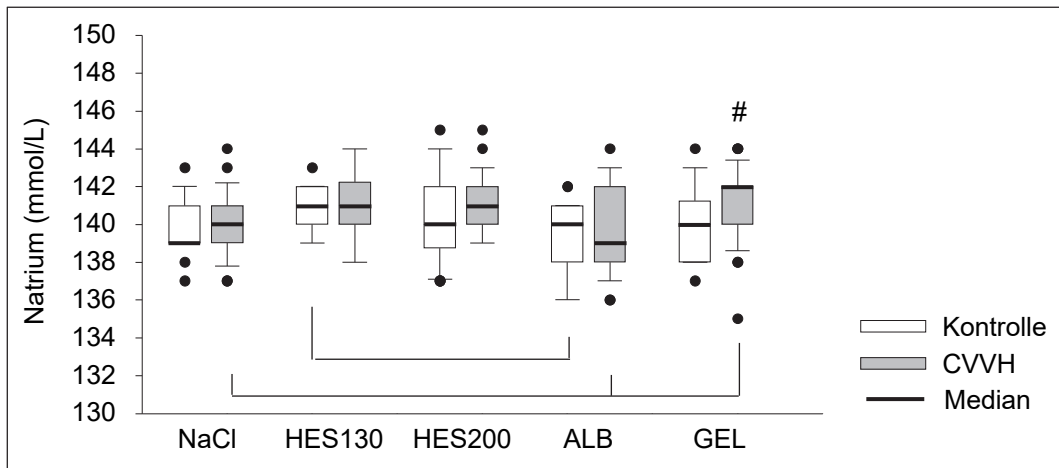


Abb. 13: Natrium-Konzentration (mmol/L) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, nach Kumulation aller fünf Messzeitpunkte.

Die Boxplots zeigen Median (—), Minimum (⊥), Maximum (⊔), eine Box mit Quartilwerten von 25% und 75% sowie Ausreißer (•). # = Signifikanz zwischen KT- und CVVH-Gruppe, $P < 0,05$. Klammern zeigen Signifikanz zwischen den Volumenersatzmitteln, $P < 0,05$.

6.1.1.3 Kalium

Alle Versuchsgruppen blieben innerhalb des physiologischen Referenzbereiches für die Kalium-Konzentration (siehe Kapitel 4.5.6, Tab. 6), trotz kaliumfreier Infusionslösungen. Es zeigte sich sogar ein tendenziell bis signifikanter (NaCl, ALB) und bei den Stärke- und Gelatine-basierten Infusionen signifikanter Anstieg der Kalium-Konzentration im Blutplasma in den KT-Tieren bzw. in den CVVH-Tieren bis Messzeitpunkt 4 (rezirkulierendes System mit sofortiger Rückinfusion des Filtrates). Erst die therapeutische Hämofiltration mit balancierter und daher kaliumhaltiger Substitutionslösung (4 mmol/L), führte dann wieder zu einem Abfall in Richtung der Werte von Messzeitpunkt 1 (Abb. 14). Eine rein renale Korrektur der Kaliumplasmawerte erfolgte in den KT-Tieren nicht.

Der Vergleich der Infusionsgruppen untereinander sowie der korrespondierenden KT- und CVVH-Gruppen erbrachte keine signifikanten Unterschiede.

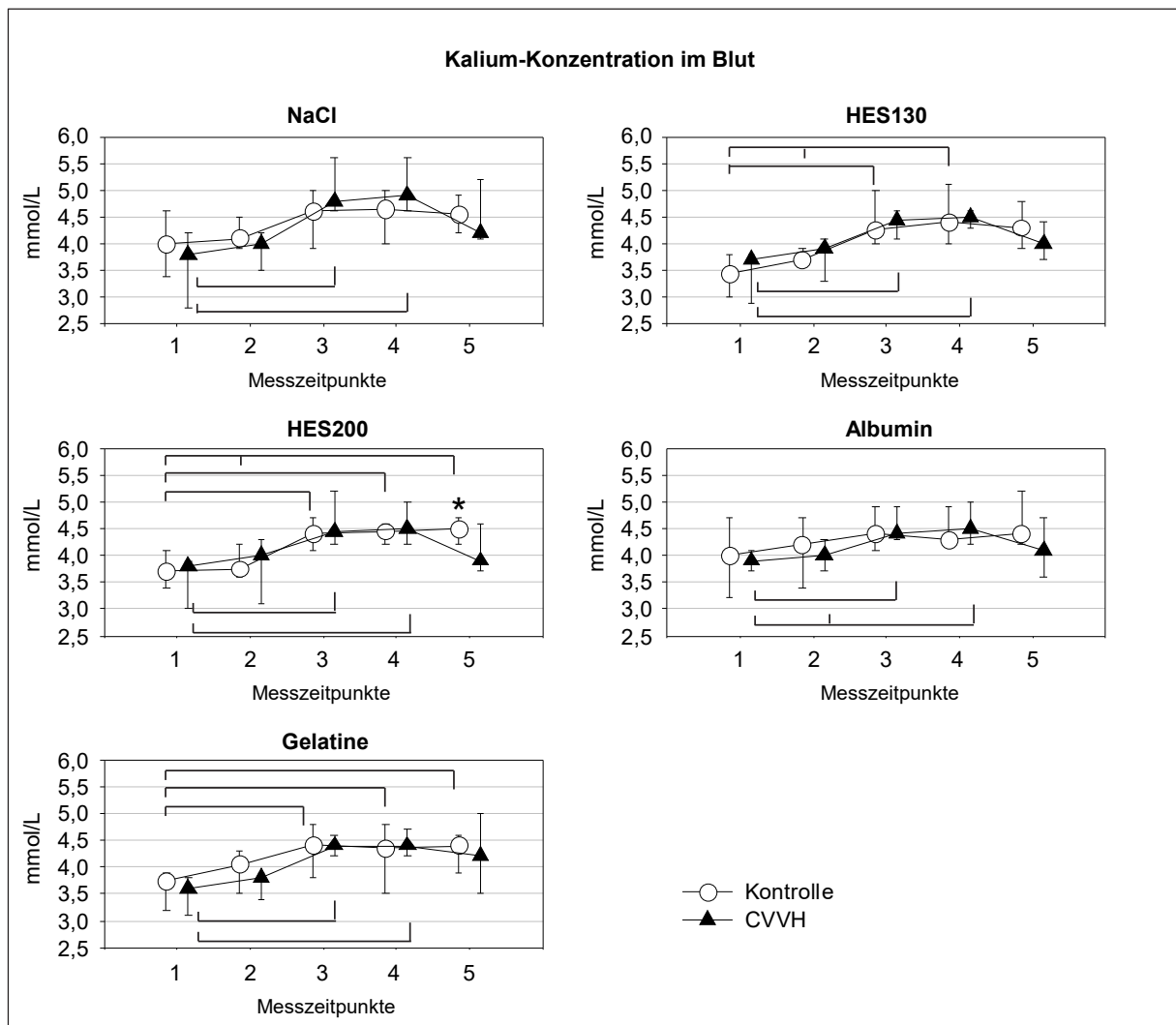


Abb. 14: Zeitlicher Verlauf der Kalium-Konzentration (mmol/L) im Blut. Vergleich von Kontrolle (○) und CVVH (▲). Darstellung als Verlaufsdiagramme mit Median (○/▲), Minimum (└), Maximum (┘). Die X-Achse zeigt die fünf Messzeitpunkte: 1 = BSnat (vor gruppenspezifischer Infusion und Anschluss an die CVVH), 2 = BSsys (nach gruppenspezifischer Bolusinfusion und Anschluss an die CVVH), 3 = ZM (nach 4 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 4 = ZBS (nach 4,5 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 5 = VE (nach 2 h Hämofiltration, offener Modus/Versuchsende). * = Signifikanz gleicher Messzeitpunkte von Kontrolle und CVVH, $P < 0,05$. Klammern zeigen Signifikanz verschiedener Messzeitpunkte innerhalb einer Gruppe, $P < 0,05$.

6.1.1.4 Calcium

Alle Versuchsgruppen blieben innerhalb des physiologischen Referenzbereiches für die Calcium-Konzentration (siehe Kapitel 4.5.6, Tab. 6). Alle Gruppen zeigten erwartungsgemäß und dennoch gegenläufig zum Kalium und Phosphat, unabhängig vom Volumenersatzmittel, die alle calciumfrei sind, einen kontinuierlichen und signifikanten Abfall von Calcium über den gesamten Versuch, mit parallelem Verlauf von KT- und CVVH-Gruppe. In den CVVH-Gruppen stabilisierte sich die Calcium-Konzentration ab dem Flüssigkeitsaustausch im offenen Hämofiltrationsmodus mit calciumhaltiger Substitutionslösung (1,65 mmol/L) und fiel nicht

weiter ab, im Gegensatz zu den rein von renalen Regulationsmechanismen abhängigen KT-Tieren (Abb. 15).

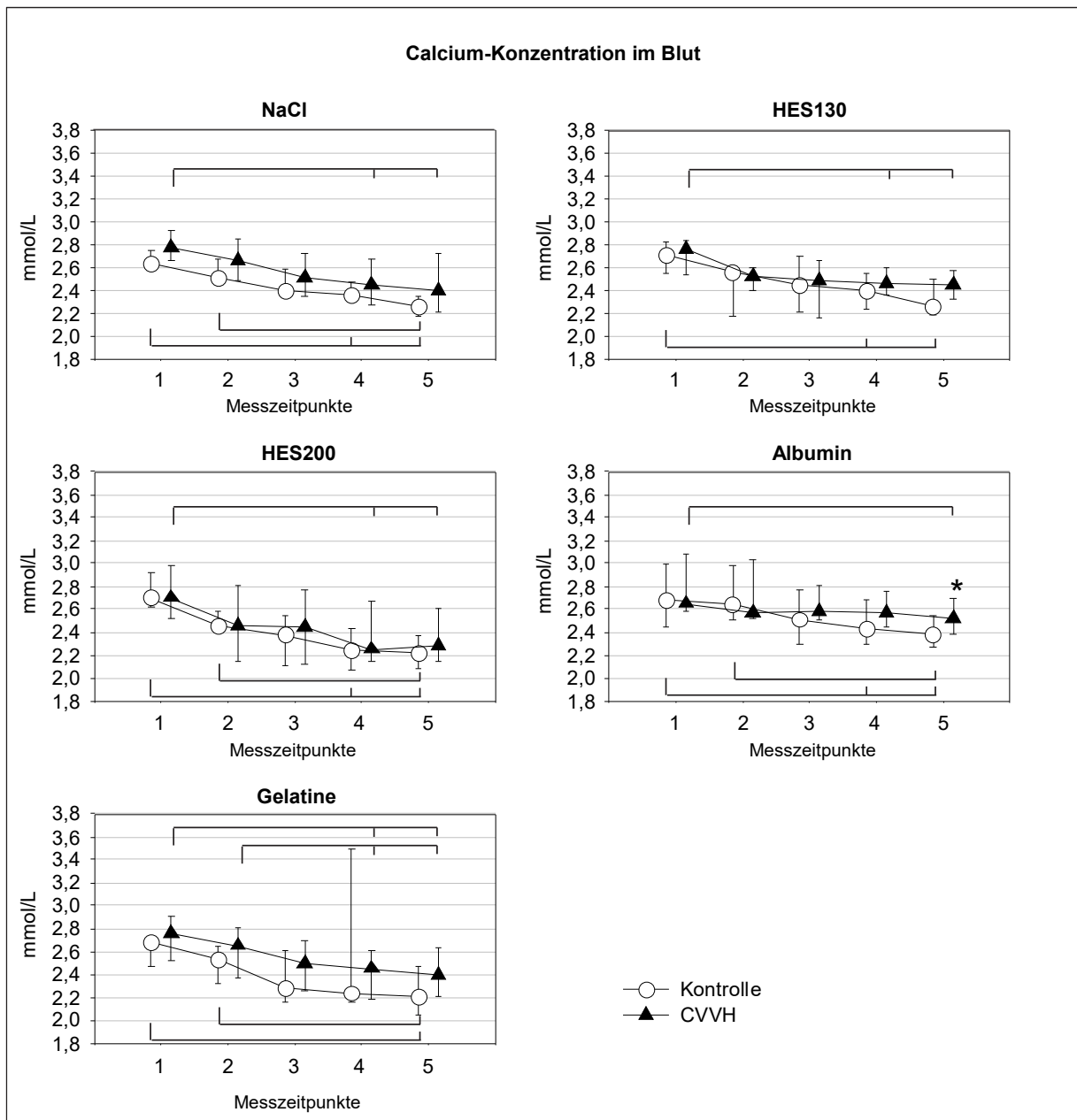


Abb. 15: Zeitlicher Verlauf der Calcium-Konzentration (mmol/L) im Blut. Vergleich von Kontrolle (○) und CVVH (▲). Darstellung als Verlaufsdiagramme mit Median (○/▲), Minimum (└), Maximum (┘). Die X-Achse zeigt die fünf Messzeitpunkte: 1 = BSnat (vor gruppenspezifischer Infusion und Anschluss an die CVVH), 2 = BSsys (nach gruppenspezifischer Bolusinfusion und Anschluss an die CVVH), 3 = ZM (nach 4 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 4 = ZBS (nach 4,5 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 5 = VE (nach 2 h Hämofiltration, offener Modus/Versuchsende). * = Signifikanz gleicher Messzeitpunkte von Kontrolle und CVVH, $P < 0,05$. Klammern zeigen Signifikanz verschiedener Messzeitpunkte innerhalb einer Gruppe, $P < 0,05$.

Der Intergruppenvergleich der Volumenersatzmittel (Abb. 16) erbrachte für die NaCl- und ALB-Infusion (also rein physiologischen Substraten) tendenziell die geringsten Senkungen des Calciumplasmaspiegels.

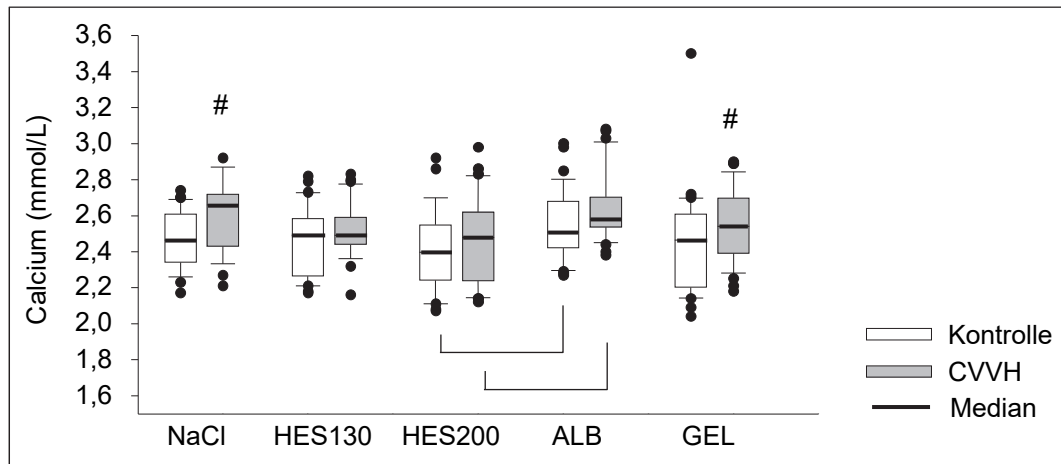


Abb. 16: Calcium-Konzentration (mmol/L) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, nach Kumulation aller fünf Messzeitpunkte.

Die Boxplots zeigen Median (—), Minimum (⊥), Maximum (⊎), eine Box mit Quartilwerten von 25% und 75% sowie Ausreißer (*). # = Signifikanz zwischen KT- und CVVH-Gruppe, $P < 0,05$. Klammern zeigen Signifikanz zwischen den Volumenersatzmitteln, $P < 0,05$.

6.1.1.5 Chlorid

Wie in Abb. 17 ersichtlich, wiesen die KT- und CVVH-Tiere von NaCl, HES130 und HES200, im Einklang mit den zum Projektzeitpunkt noch traditionell galenisch induziert hohen Chlorid-Konzentrationen dieser Infusionslösungen von 154 mmol/L (hyperchloräm, siehe Kapitel 4.1, Tab. 1), eine deutliche Überschreitung des physiologischen Referenzbereiches auf (siehe Kapitel 4.5.6, Tab. 6 – mittlerweile sind alle Lösungen auch balanciert mit physiologischen Elektrolytkonzentrationen erhältlich). Obwohl die Infusionslösungen deutlich höhere Abweichungen zeigten als für die Natrium-Konzentration, konnten die Plasmawerte weitestgehend in allen Infusionsgruppen in einer Homöostase gehalten werden, mit einem über die Versuchszeit weitgehend parallelen Verlauf der Chlorid-Konzentration von KT- und CVVH-Gruppe bis zum Messzeitpunkt 4 (Abb. 17). Damit zeigte sich im Versuch für das v. a. osmotisch relevante Substrat Natrium eine andere aktive Regelung, als für das v. a. für den Säure-Basen-Status relevante Chlorid.

Auch beim Intragruppenvergleich ergab sich ein abweichendes Bild zum galenisch gekoppelten Natrium und belegt damit aktive Reaktionen im Bereich der Einstellung der Plasmahomöostase als Abgrenzung zu einer reinen Hämodilution. Zu den einzelnen Messzeitpunkten ließen die KT-Gruppen HES130 und HES200 einen signifikanten Anstieg der Chlorid-Konzentration, ausgehend von den Native-Baseline-Messungen (1), zum Versuchsende (5) erkennen.

Wiederum führte der Wechsel in den offenen, therapieanalogen Hämofiltrationsmodus mit Verwerfen des Ultrafiltrates und Substitution einer balancierten Lösung mit einem Chloridgehalt von 110 mmol/L, zu einer Korrektur in Richtung der Ausgangswerte.

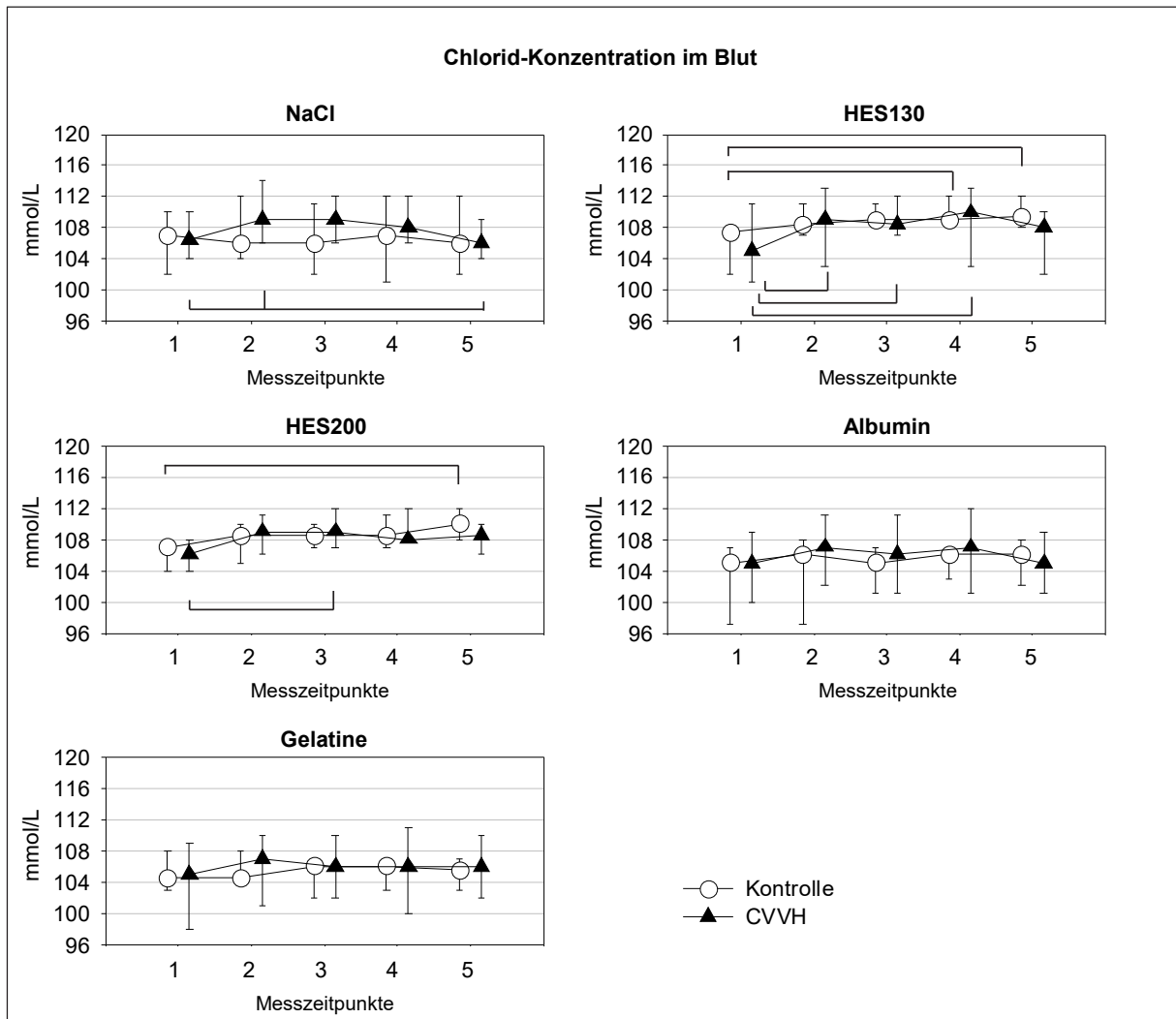


Abb. 17: Zeitlicher Verlauf der Chlorid-Konzentration (mmol/L) im Blut. Vergleich von Kontrolle (○) und CVVH (▲). Darstellung als Verlaufsdiagramme mit Median (○/▲), Minimum (⊥), Maximum (⊤). Die X-Achse zeigt die fünf Messzeitpunkte: 1 = BSnat (vor gruppenspezifischer Infusion und Anschluss an die CVVH), 2 = BSsys (nach gruppenspezifischer Bolusinfusion und Anschluss an die CVVH), 3 = ZM (nach 4 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 4 = ZBS (nach 4,5 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 5 = VE (nach 2 h Hämofiltration, offener Modus/Versuchsende). Klammern zeigen Signifikanz verschiedener Messzeitpunkte innerhalb einer Gruppe, $P < 0,05$.

Signifikante Unterschiede zwischen KT- und CVVH-Gruppen ergaben sich nicht.

Die proteinbasierten Infusionslösungen (ALB, GEL), welche neben dem Kolloideffekt auch gleichzeitig als organische Anionenquelle dienen, ermöglichten die stabilere Plasmahomöostase für das anorganische Anion Chlorid und weisen damit in unserem Versuch auf aktive Regelmechanismen im Säure-Basen-Haushalt nach dem Stewart-Modell hin (Esche et al. 2008) (Abb. 18).

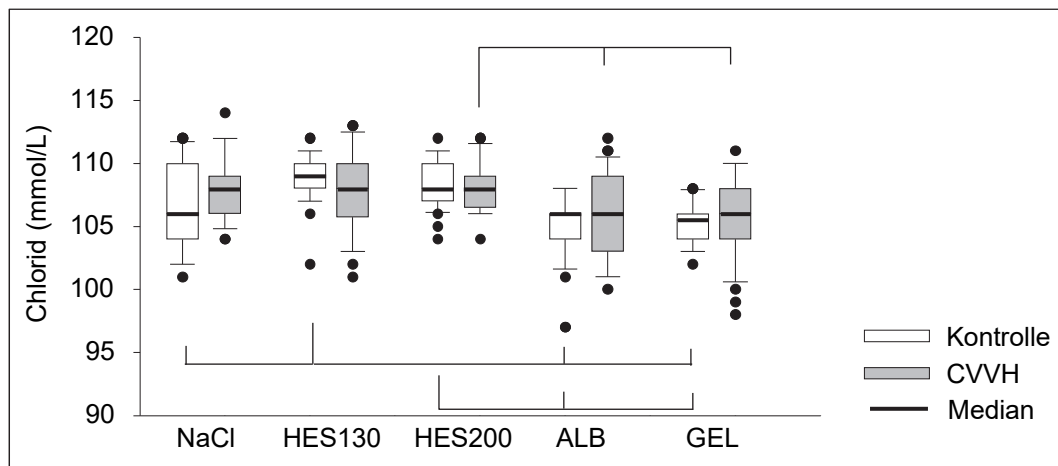


Abb. 18: Chlorid-Konzentration (mmol/L) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, nach Kumulation aller fünf Messzeitpunkte.

Die Boxplots zeigen Median (—), Minimum (⊥), Maximum (⊢), eine Box mit Quartilwerten von 25% und 75% sowie Ausreißer. Klammern zeigen Signifikanz zwischen den Volumenersatzmitteln, $P < 0,05$.

6.1.1.6 Kreatinin

Die Blutplasmawerte des Kreatinins hängen von der Relation des Proteinumsatzes und der renalen Funktion ab und spielen in der Einstellung der Plasmahomöostase keine Rolle. Rasche Infusionen führen entsprechend zu Dilutionseffekten. Alle Versuchsgruppen blieben innerhalb des physiologischen Referenzbereiches für Kreatinin (siehe Kapitel 4.5.6, Tab. 6) und zeigten unabhängig vom Volumenersatzmittel einen weitgehend parallelen zeitlichen Verlauf, mit Anstieg der Kreatinin-Konzentration zwischen Messzeitpunkt 2 und 4 (Abb. 19). Wesentlich ist, dass sich die signifikanten Messwertverschiebungen nicht gegenüber dem Ausgangswert (Messzeitpunkt 1) signifikant zeigten sondern ausschließlich gegenüber den Messzeitpunkten nach der Bolusinfusion, mit ihren zunächst hämodilutorischen Effekten. Für Kreatinin liegen damit keine Hinweise auf aktive Reaktionen im Stoffwechsel vor, sondern eher auf einen Dilutionseffekt und eine Umverteilung zwischen den Kompartimenten bei einer durchgehend ausreichenden renalen Elimination. Bei den stärke- und gelatinebasierten Infusionsgruppen zeigten sich dennoch größere Unterschiede zwischen KT und CVVH als bei NaCl und ALB als rein physiologischen Plasmabestandteilen.

Nach Übergang in den offenen Hämofiltrationsmodus, mit Verwerfen des Ultrafiltrates, zeigte sich ein therapieanaloger Abfall der Kreatinin-Konzentration auf vergleichbare bzw. niedrigere Werte, wie zu Beginn des Hämofiltrationskreislaufes (Messzeitpunkt 2).

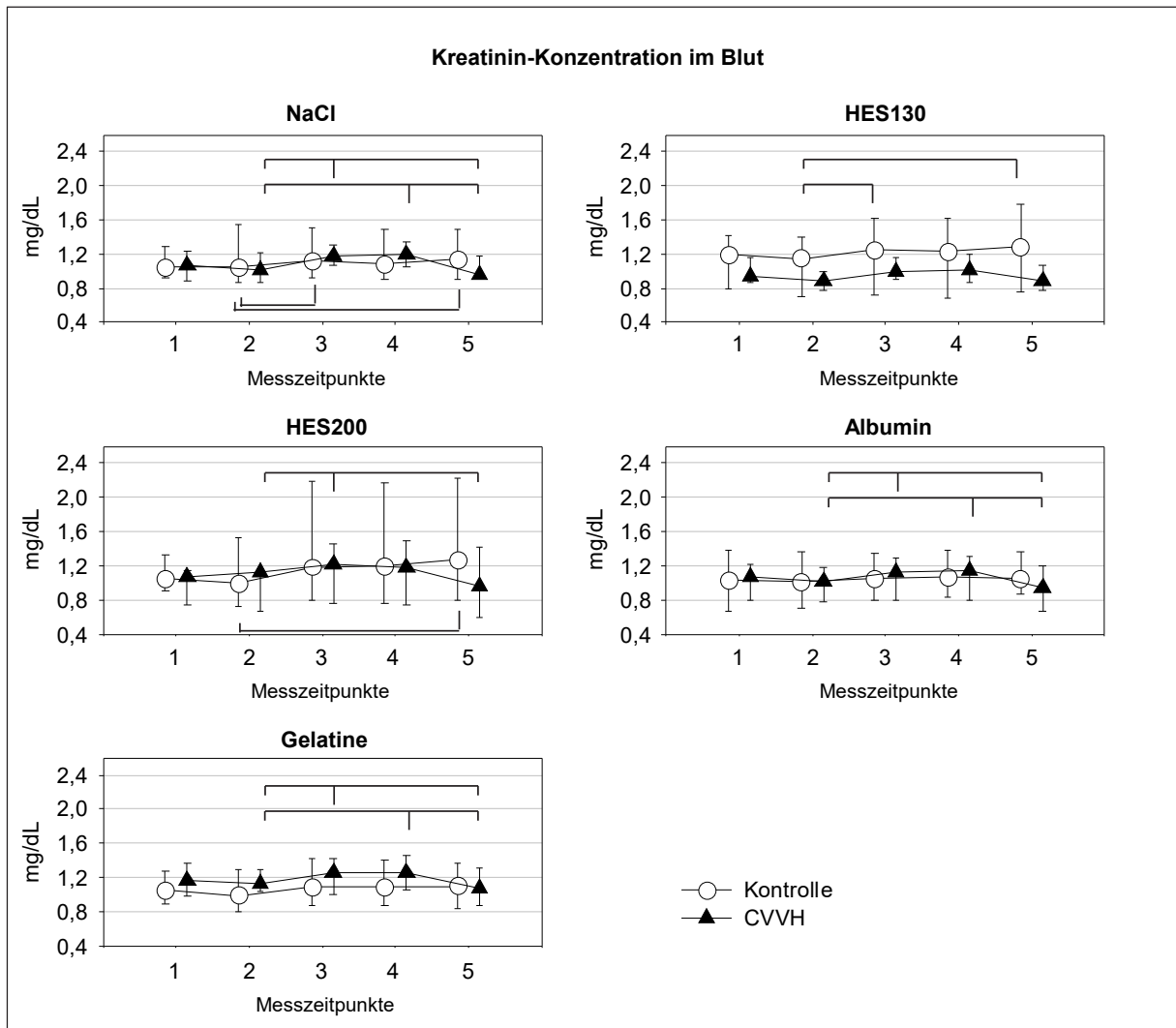


Abb. 19: Zeitlicher Verlauf der Kreatinin-Konzentration (mmol/L) im Blut. Vergleich von Kontrolle (○) und CVVH (▲). Darstellung als Verlaufsdiagramme mit Median (○/▲), Minimum (└), Maximum (┘). Die X-Achse zeigt die fünf Messzeitpunkte: 1 = BSnat (vor gruppenspezifischer Infusion und Anschluss an die CVVH), 2 = BSsys (nach gruppenspezifischer Bolusinfusion und Anschluss an die CVVH), 3 = ZM (nach 4 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 4 = ZBS (nach 4,5 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 5 = VE (nach 2 h Hämofiltration, offener Modus/Versuchsende). Klammern zeigen Signifikanz verschiedener Messzeitpunkte innerhalb einer Gruppe, $P < 0,05$.

Signifikante Unterschiede zwischen KT- und CVVH-Gruppe (Abb. 20) ergaben sich nur für die artifizialen Kolloidinfusionen aus Stärke und Gelatine. Diese Gruppen zeigten auch die signifikant höchsten kumulativen Kreatinin-Level des gesamten Versuchszeitraumes.

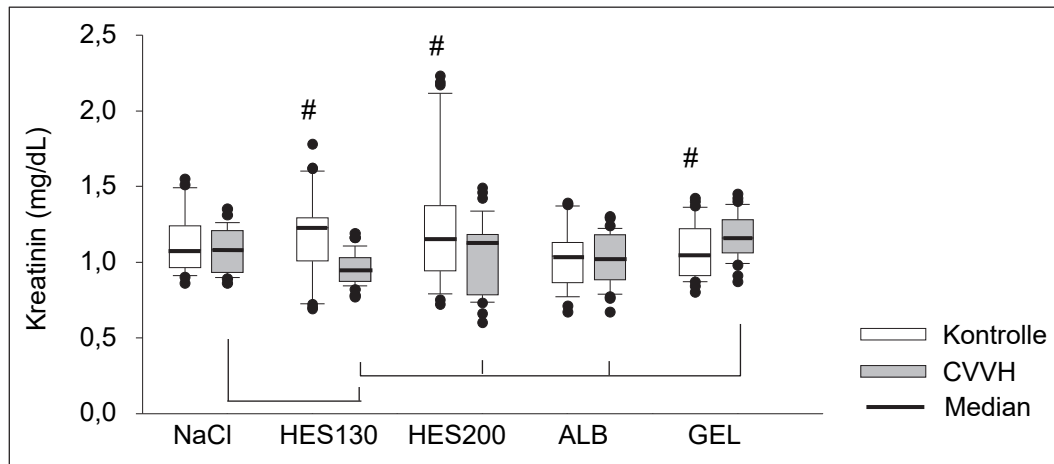


Abb. 20: Kreatinin-Konzentration (mg/dL) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, nach Kumulation aller fünf Messzeitpunkte.

Die Boxplots zeigen Median (—), Minimum (⊥), Maximum (⊤), eine Box mit Quartilwerten von 25% und 75% sowie Ausreißer. # = Signifikanz zwischen Kontroll- und CVVH-Gruppe. Klammern zeigen Signifikanz zwischen den Volumenersatzmitteln, $P < 0,05$.

6.1.1.7 Harnstoff

Harnstoff trägt zwar zur Osmolarität bei, gilt jedoch als nichteffektives Solut, geht aber in die zu leistende Feinregulation der Plasmahomöostase mit ein, was bei erhaltener renaler Funktion unproblematisch ist. Anstiege der Harnstoff-Konzentration im Blutplasma bei aufrechterhaltenem Plasmavolumen und renaler Funktion können Hinweise auf einen erhöhten Proteinumsatz und/oder eine gesteigerte hepatische Mitwirkung im Säure-Basen-Haushalt über den Harnstoffzyklus anzeigen. Alle Versuchsgruppen blieben erwartungsgemäß innerhalb des physiologischen Referenzbereiches für die Harnstoff-Konzentration (siehe Kapitel 4.5.6, Tab. 6).

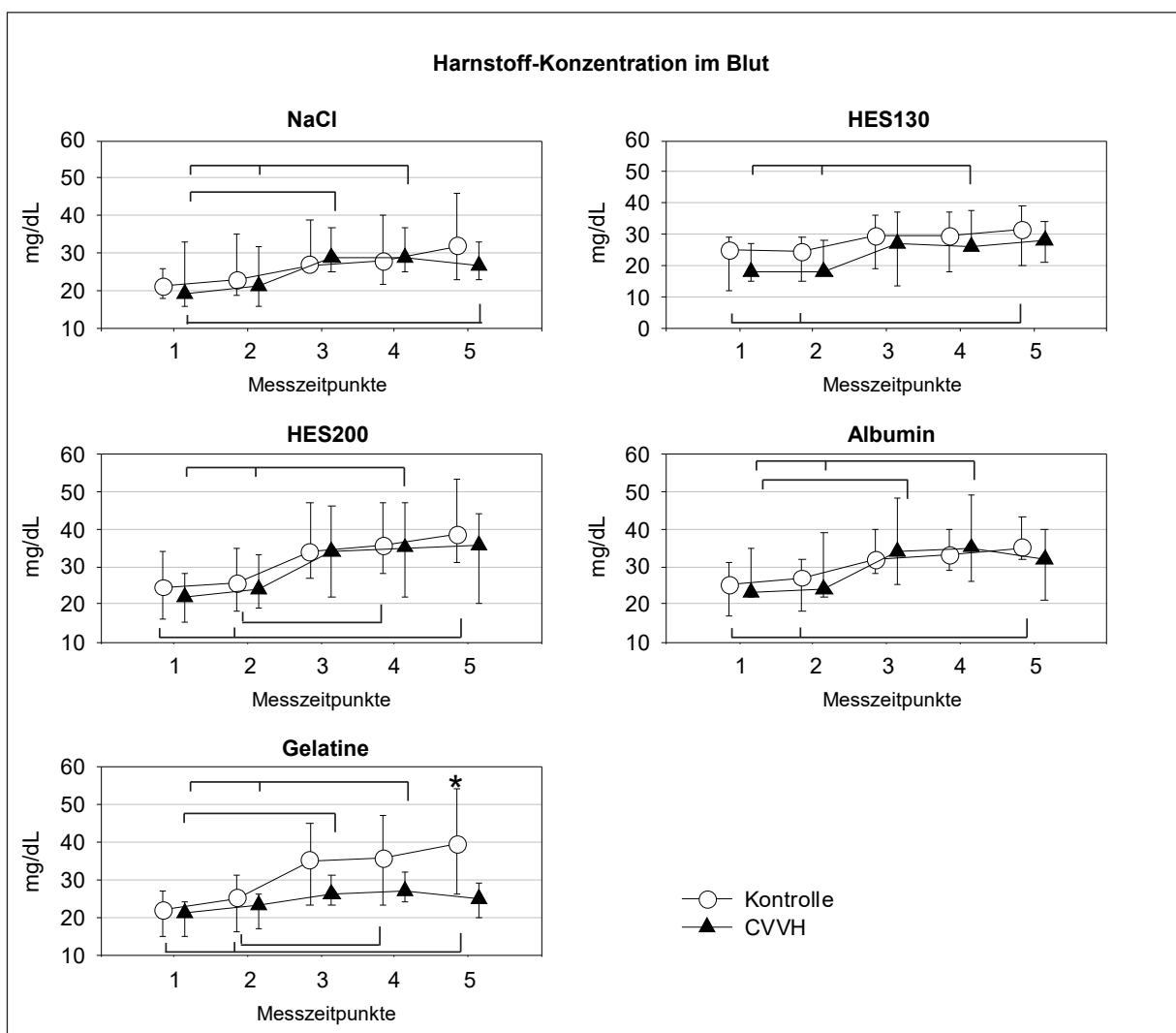


Abb. 21: Zeitlicher Verlauf der Harnstoff-Konzentration (mg/dL) im Blut. Vergleich von Kontrolle (○) und CVVH (▲). Darstellung als Verlaufsdiagramme mit Median (○/▲), Minimum (⊥), Maximum (⊤). Die X-Achse zeigt die fünf Messzeitpunkte: 1 = BSnat (vor gruppenspezifischer Infusion und Anschluss an die CVVH), 2 = BSsys (nach gruppenspezifischer Bolusinfusion und Anschluss an die CVVH), 3 = ZM (nach 4 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 4 = ZBS (nach 4,5 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 5 = VE (nach 2 h Hämofiltration, offener Modus/Versuchsende). * = Signifikanz gleicher Messzeitpunkte von Kontrolle und CVVH, $P < 0,05$. Klammern zeigen Signifikanz verschiedener Messzeitpunkte innerhalb einer Gruppe, $P < 0,05$.

Die zeitlichen Verläufe der Harnstoffwerte (Abb. 21), zeigten im Gegensatz zum Kreatinin, als reines, osmotisch nicht relevantes Stoffwechselprodukt, keinen Dilutionseffekt nach der Bolusinfusion sondern in allen Volumenersatzmittelgruppen einen weitgehend parallelen Anstieg bis zum Messzeitpunkt 4. Alle KT-Gruppen zeigten bis zu den Versuchsende-Messungen (5) und die CVVH-Gruppen im geschlossenen Hämofiltrationskreislauf bis zum Messzeitpunkt 4, einen signifikanten Anstieg der Harnstoffwerte im Vergleich zur Native-Baseline-Messung (1) und zur System-Baseline-Messung (2) (Abb. 21). Der Wechsel in den offenen Hämofiltrationsmodus mit Verwerfen des Ultrafiltrates führte in den CVVH-Gruppen zu einem therapiebedingten Abfall der Harnstoff-Konzentration zum Versuchsende (5).

Bis auf einen signifikanten Unterschied zwischen KT- und CVVH-Gruppe der GEL-Tiere (Abb. 22), zeigten sich keine weiteren Unterschiede

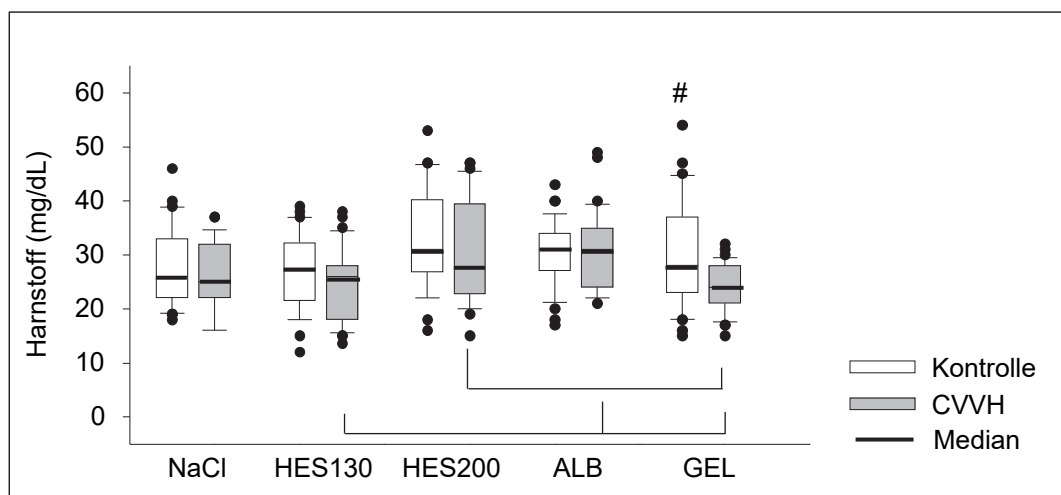


Abb. 22: Harnstoff-Konzentration (mg/dL) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, nach Kumulation aller fünf Messzeitpunkte.

Die Boxplots zeigen Median (—), Minimum (⊥), Maximum (⊤), eine Box mit Quartilwerten von 25% und 75% sowie Ausreißer (•). # = Signifikanz zwischen KT- und CVVH-Gruppe, $P < 0,05$. Klammern zeigen Signifikanz zwischen den Volumenersatzmitteln, $P < 0,05$.

6.1.1.8 Laktat

Laktat dient als Marker für eine übermäßige anaerobe Energiegewinnung mit Überschreiten der hepatischen Laktat-Clearance. Alle Versuchsgruppen blieben innerhalb des physiologischen Referenzbereiches für die Laktat-Konzentration (siehe Kapitel 4.5.6, Tab. 6) und wiesen im zeitlichen Verlauf, unabhängig vom Volumenersatzmittel, einen weitgehend parallelen, geringen Abfall in den KT- und CVVH-Gruppen, bis zum Messzeitpunkt 4 auf. Letzteres erfolgte erwartungsgemäß, aufgrund der Anästhesie-induzierten Muskelinaktivität und Tonussenkung bei Aufrechterhaltung einer adäquaten Hämodynamik und damit peripheren und hepatischen Perfusion.

Im offenen, therapieanalogen Hämofiltrationsmodus, mit Verwerfen des Ultrafiltrates und Substitution einer laktatfreien, acetathaltigen Lösung (Jonosteril®) wurde trotz erhaltener Hämodynamik in der HES200-Gruppe ein signifikanter und in allen anderen CVVH-Gruppen ein moderater, im Verlauf noch nicht signifikanter Anstieg der Laktat-Konzentration gemessen (Abb. 23). Der Vergleich der einzelnen Messzeitpunkte von KT- und CVVH-Gruppen zeigte, dass der zu Versuchsende (5) in allen CVVH-Gruppen zu verzeichnende Anstieg der Laktat-Konzentration, außer in der GEL-Gruppe, signifikant zu den entsprechenden KT-Gruppen war (Abb. 23).

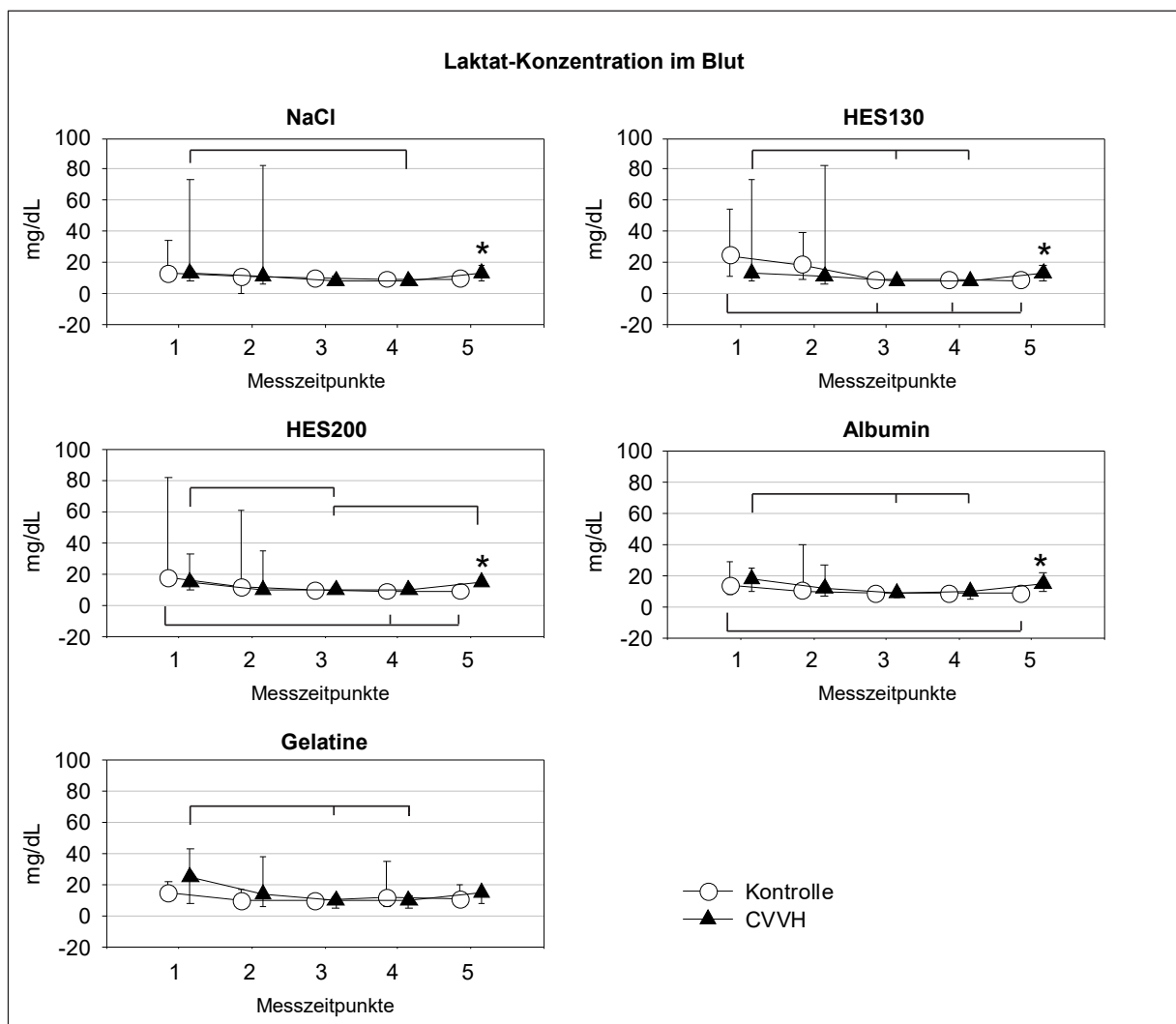


Abb. 23: Zeitlicher Verlauf der Laktat-Konzentration (mg/dL) im Blut. Vergleich von Kontrolle (○) und CVVH (▲). Darstellung als Verlaufsdiagramme mit Median (○/▲), Minimum (└), Maximum (┘). Die X-Achse zeigt die fünf Messzeitpunkte: 1 = BSnat (vor gruppenspezifischer Infusion und Anschluss an die CVVH), 2 = BSsys (nach gruppenspezifischer Bolusinfusion und Anschluss an die CVVH), 3 = ZM (nach 4 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 4 = ZBS (nach 4,5 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 5 = VE (nach 2 h Hämofiltration, offener Modus/Versuchsende). * = Signifikanz gleicher Messzeitpunkte von Kontrolle und CVVH, $P < 0,05$. Klammern zeigen Signifikanz verschiedener Messzeitpunkte innerhalb einer Gruppe, $P < 0,05$.

Die Kumulation der Messwerte aller fünf Messzeitpunkte erbrachte keine signifikanten Unterschiede zwischen den KT- und CVVH-Gruppen. Intergruppenspezifische Differenzen ergaben sich ebenfalls nicht.

6.1.1.9 Glukose

Glukose ist osmotisch wirksam. Bei Änderungen der Glukosespiegel (postprandial/nüchtern) müssen entsprechend aktiv adaptive Anpassungen bei anderen osmotisch relevanten Plasmasubstraten erfolgen (z. B. Natrium). Alle Versuchsgruppen blieben weitgehend innerhalb des physiologischen Referenzbereiches für die Glukose-Konzentration (siehe Kapitel 4.5.6, Tab. 6), lediglich HES130 und HES200 ließen zum Zeitpunkt der System-Baseline-Messungen (2) erwartungsgemäß, durch die beginnende enzymatische Degradation der Stärkemoleküle, eine geringe Überschreitung des Referenzbereiches erkennen. Insgesamt war ein weitgehend paralleler Verlauf mit Absinken der Glukose-Konzentration im Blut von KT- und CVVH-Gruppen bis zum Messzeitpunkt 4 zu verzeichnen (Abb. 24).

Alle CVVH-Gruppen zeigten nach Übergang in den offenen, therapieanalogen Hämofiltrationsmodus einen signifikanten Glukoseanstieg zum Messzeitpunkt 5, aufgrund der in der Substitutionslösung enthaltenen Glukose.

Der signifikante Unterschied zum Messzeitpunkt 1 zwischen den mit NaCl infundierten KT-Tieren (relativ niedrige Werte) und den Tieren der korrespondierenden CVVH-Gruppe, lässt sich in der Gesamtdatenlage nicht exakt zuordnen. Insgesamt ist die Range dieses sehr stark Stressantwort-bezogenen Parameters bei Schweinen nach Narkoseeinleitung recht hoch und unterliegt im weiteren Verlauf dann unter Narkose wieder sehr stark der Einstellung der Plasmahomöostase im nüchternen Zustand, wie den restlichen Daten zu entnehmen ist.

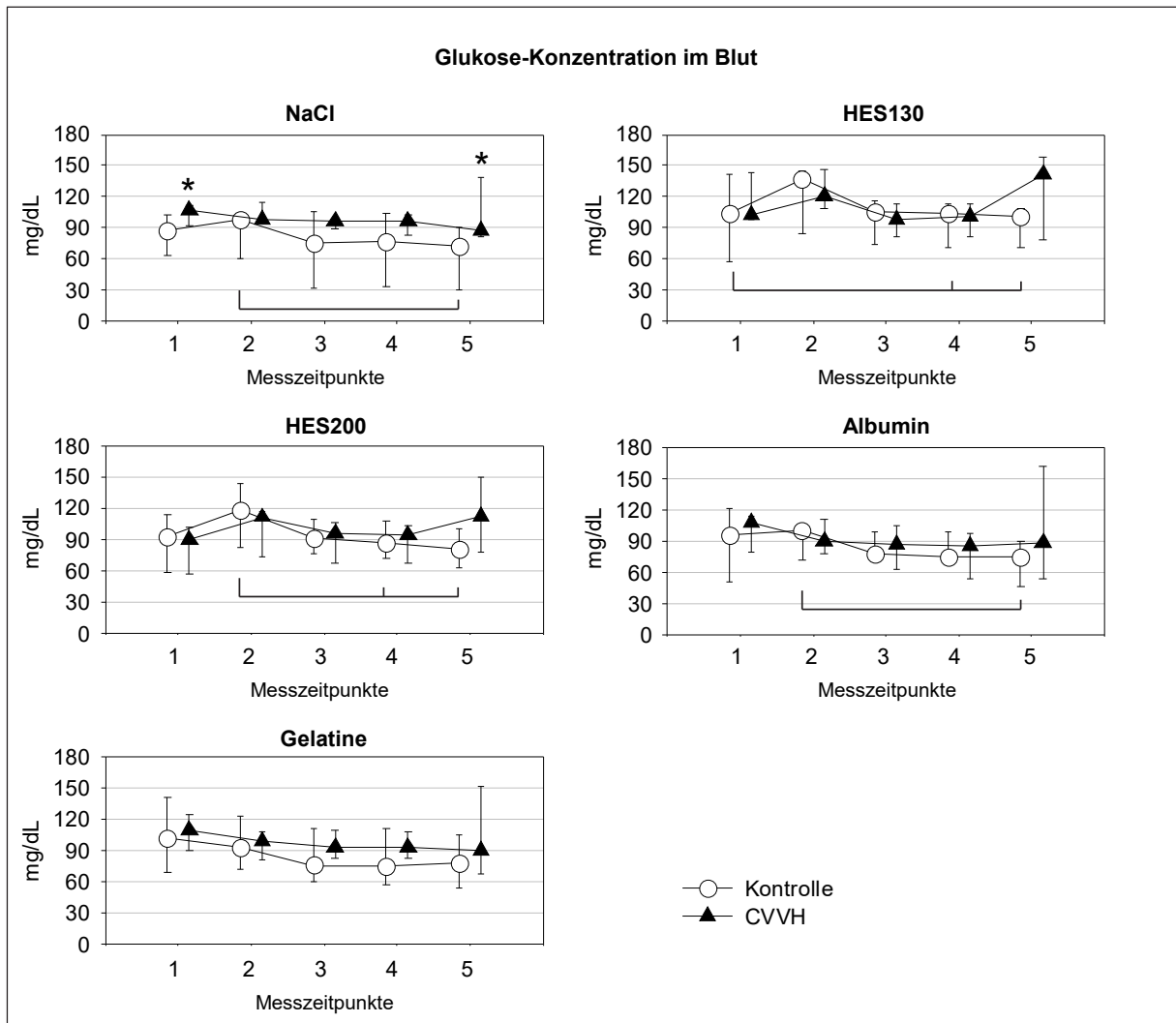


Abb. 24: Zeitlicher Verlauf der Glukose-Konzentration (mg/dL) im Blut. Vergleich von Kontrolle (○) und CVVH (▲). Darstellung als Verlaufdiagramme mit Median (○/▲), Minimum (⊥), Maximum (⊎). Die X-Achse zeigt die fünf Messzeitpunkte: 1 = vor gruppenspezifischer Infusion und Anschluss an die CVVH, 2 = nach gruppenspezifischer Bolusinfusion und Anschluss an die CVVH, 3 = nach 4 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus, 4 = nach 4,5 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus, 5 = nach 2 h Hämofiltration, offener Modus/Versuchsende. * = Signifikanz gleicher Messzeitpunkte von Kontrolle und CVVH, $P < 0,05$. Klammern zeigen Signifikanz verschiedener Messzeitpunkte innerhalb einer Gruppe, $P < 0,05$.

Der Intragruppenvergleich der Volumenersatzmittel (Abb. 25) erbrachte die höchsten Glukosewerte in der KT- und CVVH-Gruppe von HES130, welches schneller degradiert wird als HES200.

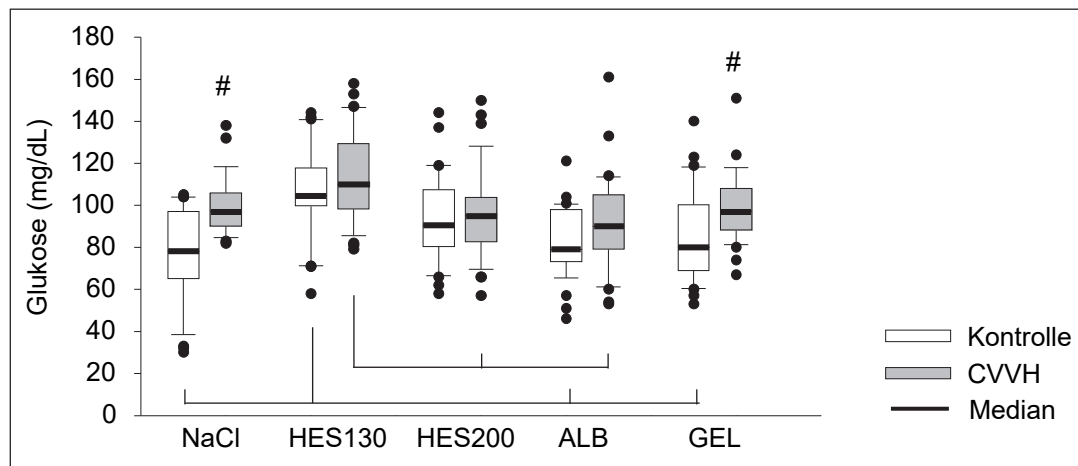


Abb. 25: Glukose-Konzentration (mg/dL) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, nach Kumulation aller fünf Messzeitpunkte.

Die Boxplots zeigen Median (—), Minimum (⊥), Maximum (⊔), eine Box mit Quartilwerten von 25% und 75% sowie Ausreißer (*). # = Signifikanz zwischen KT- und CVVH-Gruppe, $P < 0,05$. Klammern zeigen Signifikanz zwischen den Volumenersatzmitteln, $P < 0,05$.

6.1.1.10 Zusammenfassung Blutchemieparameter der Plasmahomöostase

Bei allen untersuchten Parametern war ein gleichsinniges Verhalten der Plasmakonzentrationen im zeitlichen Verlauf von KT- und zugehöriger CVVH-Gruppe erkennbar. Messwerte außerhalb der physiologischen Referenzbereiche traten lediglich sporadisch bei Chlorid und Glukose als direkte Folge der Infusionen auf.

Der offene Hämofiltrationsmodus führte durch das Verwerfen des gewonnenen Filtrates erwartungsgemäß zu einem Absinken der Plasmakonzentration von Phosphat, Natrium, Kalium, Chlorid, Kreatinin und Harnstoff. Konzentrationsänderungen der osmotisch wirksamen Substrate Glukose und Harnstoff, fanden kein Korrelat in Veränderungen der Plasmaosmolalität und zeigen damit die erhaltene Dominanz der Plasmahomöostaseregulation sowie die sensible Parameterjustierung innerhalb eines jeden Tieres im gewählten Modell.

Die Auswertung der über den Zeitverlauf kumulierten Messwerte ergab für den Vergleich der zusammengehörigen KT- und CVVH-Gruppe sowie der Volumenersatzmittel untereinander, vor allem bei den GEL-Gruppen signifikante Unterschiede. So zeigte sich, neben signifikant höheren Kreatininwerten unter Anwendung der CVVH im Vergleich zur korrespondierenden KT-Gruppe, auch insgesamt die höchste Kreatinin-Konzentration unter den CVVH-Gruppen, während sich die Harnstoff-Konzentration dazu divergent verhielt. Damit hob sich das proteinbasierte, künstliche Kolloid von den stärke- und albuminbasierten Lösungen bezüglich der Verläufe der Blutparameter, die im Kontext mit Proteinumsatz und Transaminierungen

stehen, ab. Weiterhin wies die GEL-Gruppe mit der Hämofiltration signifikant höhere Natrium-, Calcium- sowie Glukose-Konzentrationen im Vergleich zur KT-Gruppe auf.

Die Gruppen HES130 und HES200 imponierten hingegen mit deutlich geringeren Kreatinin-Konzentrationen unter der Hämofiltration im Vergleich zu den KT-Gruppen und wiesen unter den CVVH-Gruppen zusammen mit ALB die geringsten Kreatininwerte auf, was zu den größeren Volumeneffekten dieser Lösungen passt.

Insgesamt waren somit Variationen und damit Volumenersatzmittel-spezifische Interaktionen einer permanenten Begleitinfusion und Anwendung einer CVVH vorzufinden.

6.1.2 Blutchemieparameter mit Volumeneffekt

6.1.2.1 Protein und Albumin

Alle Versuchsgruppen blieben weitgehend innerhalb des physiologischen Referenzbereiches für die Protein-Konzentration (siehe Kapitel 4.5.6, Tab. 6).

Die künstlichen Kolloide HES130, HES200 und GEL wiesen in den KT- und CVVH-Gruppen nach der Bolusgabe des entsprechenden Volumenersatzmittels, zum Messzeitpunkt 2, einen deutlichen, artifiziellen, dilutorischen Effekt der Serumproteine und von Serumalbumin auf (Abb. 26, Abb. 27). In der NaCl-Gruppe blieb dieser Effekt aufgrund des Fehlens kolloidalen, volumenexpandierender Eigenschaften weitgehend aus. Die zusätzliche Applikation von Albumin hob den dilutorischen Effekt ebenfalls auf, hier waren eine gleichbleibende Protein-Konzentration (Abb. 26) sowie eine gering ansteigende Albumin-Konzentration (Abb. 27) messbar.

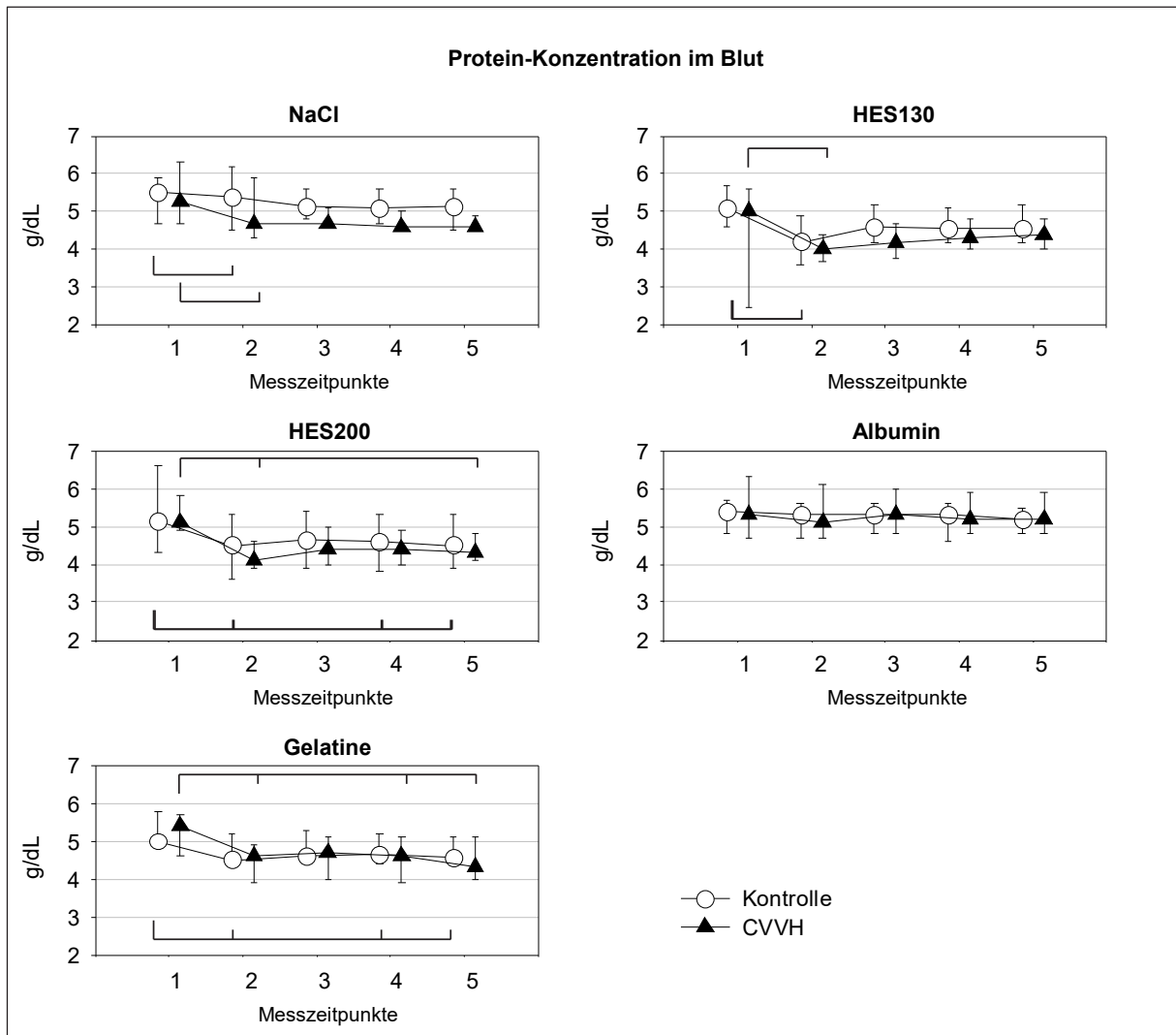


Abb. 26: Zeitlicher Verlauf der Protein-Konzentration (g/dL) im Blut. Vergleich von Kontrolle (○) und CVVH (▲). Darstellung als Verlaufsdiagramme mit Median (○/▲), Minimum (⊥), Maximum (⊤). Die X-Achse zeigt die fünf Messzeitpunkte: 1 = BSnat (vor gruppenspezifischer Infusion und Anschluss an die CVVH), 2 = BSsys (nach gruppenspezifischer Bolusinfusion und Anschluss an die CVVH), 3 = ZM (nach 4 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 4 = ZBS (nach 4,5 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 5 = VE (nach 2 h Hämofiltration, offener Modus/Versuchsende). Klammern zeigen Signifikanz verschiedener Messzeitpunkte innerhalb einer Gruppe, $P < 0,05$.

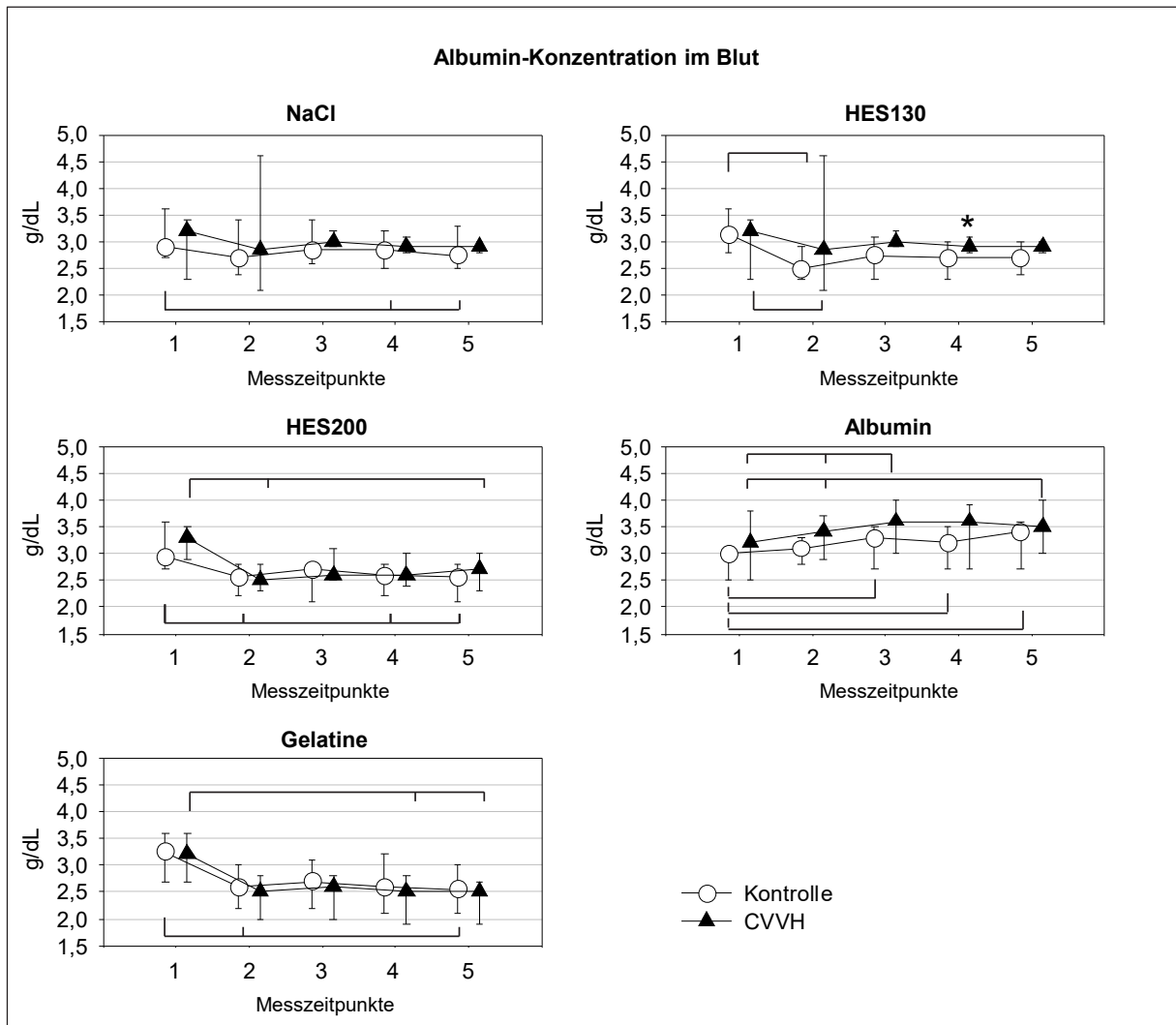


Abb. 27: Zeitlicher Verlauf der Albumin-Konzentration (g/dL) im Blut. Vergleich von Kontrolle (○) und CVVH (▲). Darstellung als Verlaufsdiagramme mit Median (○/▲), Minimum (└), Maximum (┘). Die X-Achse zeigt die fünf Messzeitpunkte: 1 = BSnat (vor gruppenspezifischer Infusion und Anschluss an die CVVH), 2 = BSsys (nach gruppenspezifischer Bolusinfusion und Anschluss an die CVVH), 3 = ZM (nach 4 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 4 = ZBS (nach 4,5 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 5 = VE (nach 2 h Hämofiltration, offener Modus/Versuchsende). * = Signifikanz gleicher Messzeitpunkte von Kontrolle und CVVH, $P < 0,05$. Klammern zeigen Signifikanz verschiedener Messzeitpunkte innerhalb einer Gruppe, $P < 0,05$.

6.1.2.2 Kolloidosmotischer Druck (KOD)

Der bei der Messung der Protein- und Albumin-Konzentration festgestellte initial dilutorische Effekt, spiegelte sich bezüglich des KOD vor allem für NaCl und HES130 wieder, während die anderen kolloidalen Infusionen, trotz einer Plasmaverdünnung die beabsichtigte Konstanz des KOD ansatzweise besser erfüllten. Hier zeigte sich unabhängig vom Volumenersatzmittel ein weitgehend paralleler, zeitlicher Verlauf von Kontroll- und CVVH-Gruppen (Abb. 28), wobei sich das über das Primingvolumen des Hämofiltrationskreislaufes zusätzlich zugeführte NaCl-Volumen von circa 300 ml in den tendenziell geringeren KOD-Werten widerspiegelte. Intragruppendifferenzen ergaben sich nicht.

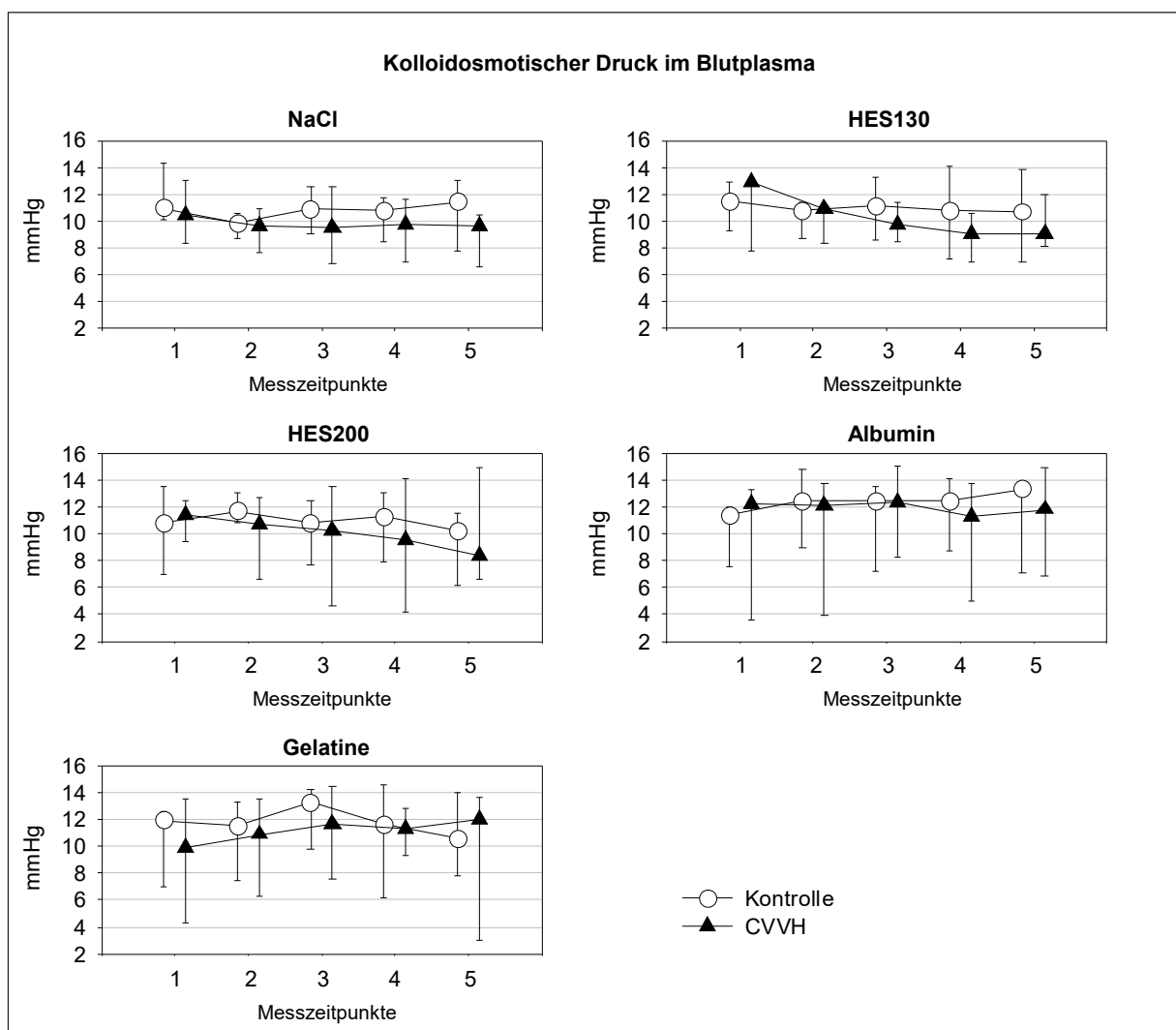


Abb. 28: Zeitlicher Verlauf des kolloidosmotischen Druckes im Blutplasma (mmHg). Vergleich von Kontrolle (○) und CVVH (▲). Darstellung als Verlaufsdiagramme mit Median (○/▲), Minimum (⊥), Maximum (⊤). Die X-Achse zeigt die fünf Messzeitpunkte: 1 = vor gruppenspezifischer Infusion und Anschluss an die CVVH, 2 = nach gruppenspezifischer Bolusinfusion und Anschluss an die CVVH, 3 = nach 4 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus, 4 = nach 4,5 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus, 5 = nach 2 h Hämofiltration, offener Modus/Versuchsende.

Ebenfalls passend zu den Ergebnissen für die Protein- und Albumin-Messung wies die ALB-Gruppe im Intergruppenvergleich der Volumenersatzmittel (Abb. 29) die höchsten Messwerte und klinisch gewünschte Konstanz für den KOD sowohl in der KT- als auch in der CVVH-Gruppe auf. Sowohl HES-Produkte als auch GEL unterliegen einer renalen Elimination.

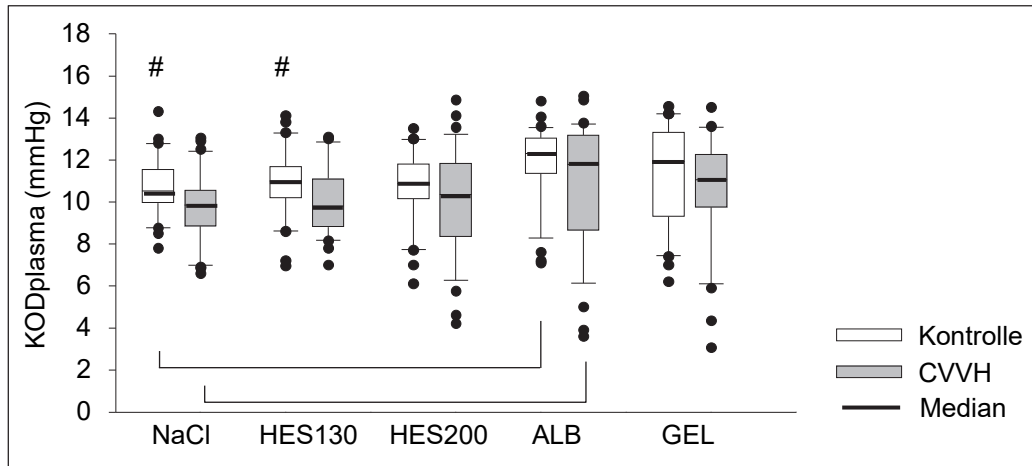


Abb. 29: Kolloidosmotischer Druck (mmHg) im Blutplasma von Kontroll- und CVVH-Gruppen, nach Kumulation aller fünf Messzeitpunkte.

Die Boxplots zeigen Median (—), Minimum (⊥), Maximum (⊤), eine Box mit Quartilwerten von 25% und 75% sowie Ausreißer (*). # = Signifikanz zwischen KT- und CVVH-Gruppe, $P < 0,05$. Klammern zeigen Signifikanz zwischen den Volumenersatzmitteln, $P < 0,05$.

6.1.2.3 Osmolalität im Blutplasma

Die Osmolalität im Blutplasma zeigte einen weitgehend parallelen, zeitlichen Verlauf in den KT- und dazugehörigen CVVH-Gruppen (Abb. 30). Der durch die HES-Infusionen assoziierte, initiale Anstieg von Glukose, wurde im Hinblick auf die Plasmahomöostase mittels Feinjustierung anderer Parameter kompensiert.

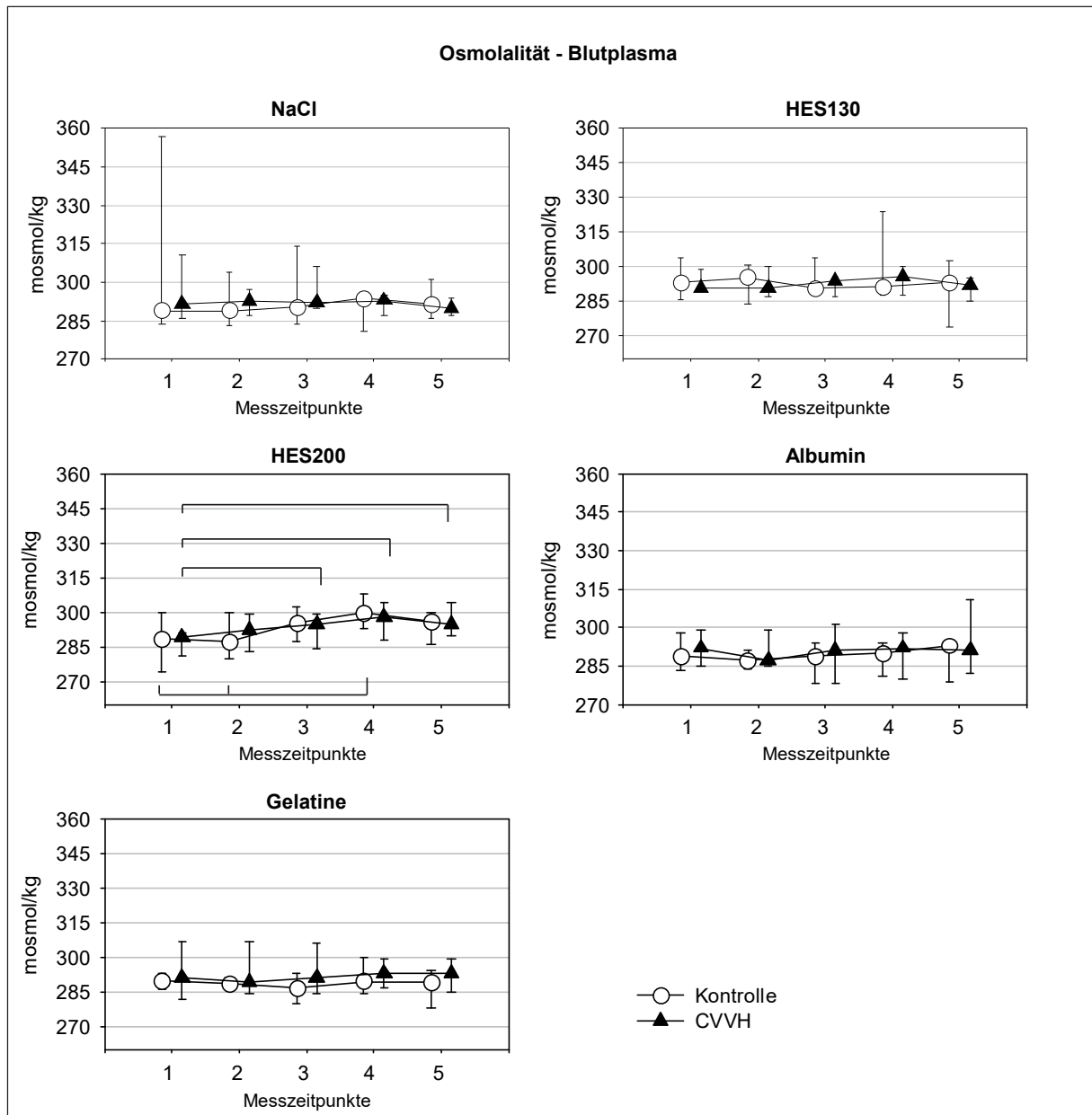


Abb. 30: Zeitlicher Verlauf der Osmolalität (mosmol/kg) im Blutplasma. Vergleich von Kontrolle (○) und CVVH (▲). Darstellung als Verlaufsdiagramme mit Median (○/▲), Minimum (⊥), Maximum (⊤). Die X-Achse zeigt die fünf Messzeitpunkte: 1 = BSnat (vor gruppenspezifischer Infusion und Anschluss an die CVVH), 2 = BSsys (nach gruppenspezifischer Bolusinfusion und Anschluss an die CVVH), 3 = ZM (nach 4 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 4 = ZBS (nach 4,5 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 5 = VE (nach 2 h Hämofiltration, offener Modus/Versuchsende). Klammern zeigen Signifikanz verschiedener Messzeitpunkte innerhalb einer Gruppe, $P < 0,05$.

Die im weiteren Verlauf unspezifischen Harnstoffanstiege in allen Gruppen konnten interessanterweise bei Betrachtung der Osmolalität nur in der HES200-Gruppe nicht aufgehoben werden.

Intragruppendifferenzen zwischen den Messzeitpunkten ergaben sich in der KT- und CVVH-Gruppe von HES200. Hier konnte ein Anstieg der Osmolalität, ausgehend von den Native-Baseline-Messungen (1), beobachtet werden (Abb. 30). Weiterhin wiesen die KT-Gruppen von HES130 und HES200 zum Zeitpunkt der Zwischen-Baseline-Messung (4) eine größere Variation auf, was auf die individuellen Abbauraten der kolloidalen Stärkemoleküle in kleine osmotisch wirksame Substrate zurückzuführen ist (Abb. 30).

Beim Intergruppenvergleich gingen KT- und CVVH-Gruppen der albuminbasierten Infusion mit der stabilsten Osmolalität einher.

6.1.2.4 Zusammenfassung, Blutchemieparameter mit Volumeneffekt

Protein- und Albumin-Konzentration, KOD sowie Osmolalität zeigten ein gleichsinniges Verhalten im zeitlichen Verlauf von KT- und jeweils zugehöriger CVVH-Gruppe. Messwerte außerhalb der vorliegenden physiologischen Referenzbereiche von Albumin und Protein traten nicht auf. Auch große Schwankungen von Osmolalität und des KOD (mit Ausnahme von einzelnen Werten) waren nicht zu beobachten. Die Osmolalität konnte nur von HES200 infundierten Tieren nicht konstant gehalten werden, sondern stieg reaktiv mit steigenden Harnstoffwerten an. Für die Infusion von HES200 fiel auch auf, dass der mit der Bolusinfusion initiale, transiente Anstieg des KOD zeitlich versetzt gefolgt wurde von dem Anstieg der Osmolalität. Zusammen mit den parallel ansteigenden Harnstoffwerten zeichnet sich hier eine osmolalitätswirksame Degradierung großer Stärkemoleküle ab, die in Bezug auf die Plasmahomöostase von der Leber und Nieren nicht vollständig gegenreguliert werden konnte. Die ALB-Gruppe wies bei der Messung des KOD trotz initialer Dilutionseffekte für andere Blutparameter die konstantesten Werte auf. Bei allen anderen Volumenersatzmitteln kam es zu Schwankungen des KOD mit Anpassungsreaktionen, so dass von einer hepatischen Beteiligung zum Erhalt der Plasmahomöostase ausgegangen werden muss.

6.1.3 Blutchemieparameter im Kontext mit einer möglichen hepatozellulären Schädigung

6.1.3.1 Aspartat-Aminotransferase (AST)

In allen Gruppen zeigte sich unabhängig vom Volumenersatzmittel ein Anstieg der Enzymkonzentration im Blut von KT- und zugehöriger CVVH-Gruppe, mit weitgehend parallelem Verlauf über den Versuchszeitraum (Abb. 31).

Für AST ergab sich im Gegensatz zu den anderen Enzymen trotz Bolusinfusion in keiner Gruppe ein sichtbarer Dilutionseffekt. Was einer initial gesteigerten Freisetzung gleichzusetzen ist, die nur durch die Dilution maskiert wird.

Unabhängig vom Volumenersatzmittel zeigten sich sowohl in den KT-Gruppen als auch in den CVVH-Gruppen Einzeltiere mit deutlich über dem physiologischen Referenzwert liegenden Enzymwerten, was zu großen Standardabweichungen in den entsprechenden Gruppen führte. Das Tier HF33 aus der CVVH-Gruppe von HES200 wies von Anfang an, über den gesamten Versuchszeitraum, hohe Messwerte auf, während die Tiere KT23 aus der NaCL-Kontrollgruppe und KT7 aus der Gelatine-Kontrollgruppe ab dem Messzeitpunkt 3 bis zum Messzeitpunkt 5 bzw. das Tier HF4 aus der Albumin-CVVH-Gruppe, erst zum Versuchsende (Messzeitpunkt 5), deutlich höhere Messwerte als die anderen Tiere der entsprechenden Gruppe zeigten (Abb. 31).

Im Intragruppenvergleich konnte sowohl in den KT- als auch in den CVVH-Gruppen ein signifikanter Anstieg der AST-Konzentration zum Messzeitpunkt 5, im Vergleich zum Messzeitpunkt 1 bzw. zum Messzeitpunkt 2 festgestellt werden (Abb. 31).

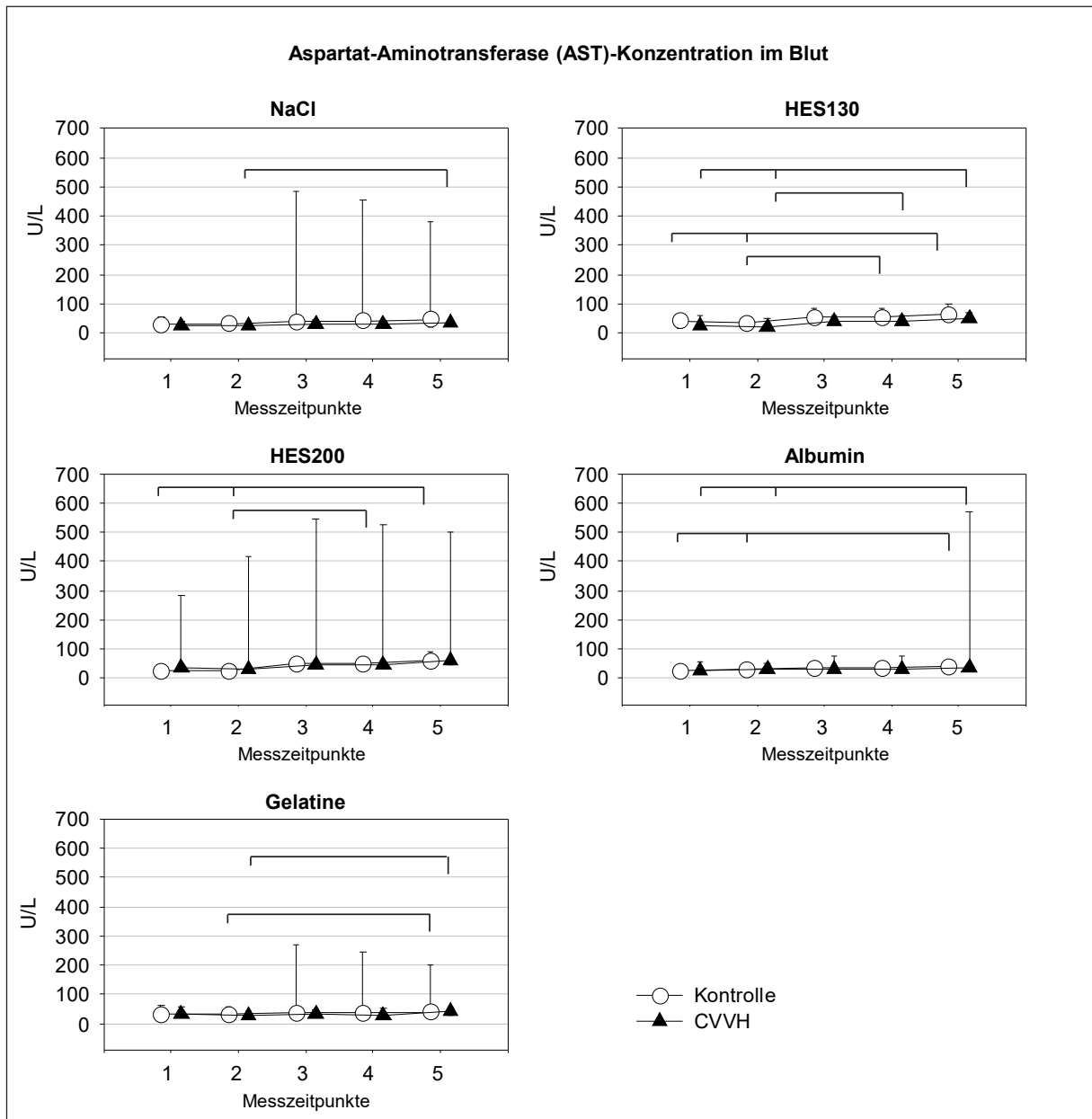


Abb. 31: Zeitlicher Verlauf der AST-Konzentration (U/L) im Blut. Vergleich von Kontrolle (○) und CVVH (▲). Darstellung als Verlaufsdiagramme mit Median (○/▲), Minimum (⊥), Maximum (⊤). Die X-Achse zeigt die fünf Messzeitpunkte: 1 = BSnat (vor gruppenspezifischer Infusion und Anschluss an die CVVH), 2 = BSsys (nach gruppenspezifischer Bolusinfusion und Anschluss an die CVVH), 3 = ZM (nach 4 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 4 = ZBS (nach 4,5 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 5 = VE (nach 2 h Hämofiltration, offener Modus/Versuchsende). Klammern zeigen Signifikanz verschiedener Messzeitpunkte innerhalb einer Gruppe, $P < 0,05$.

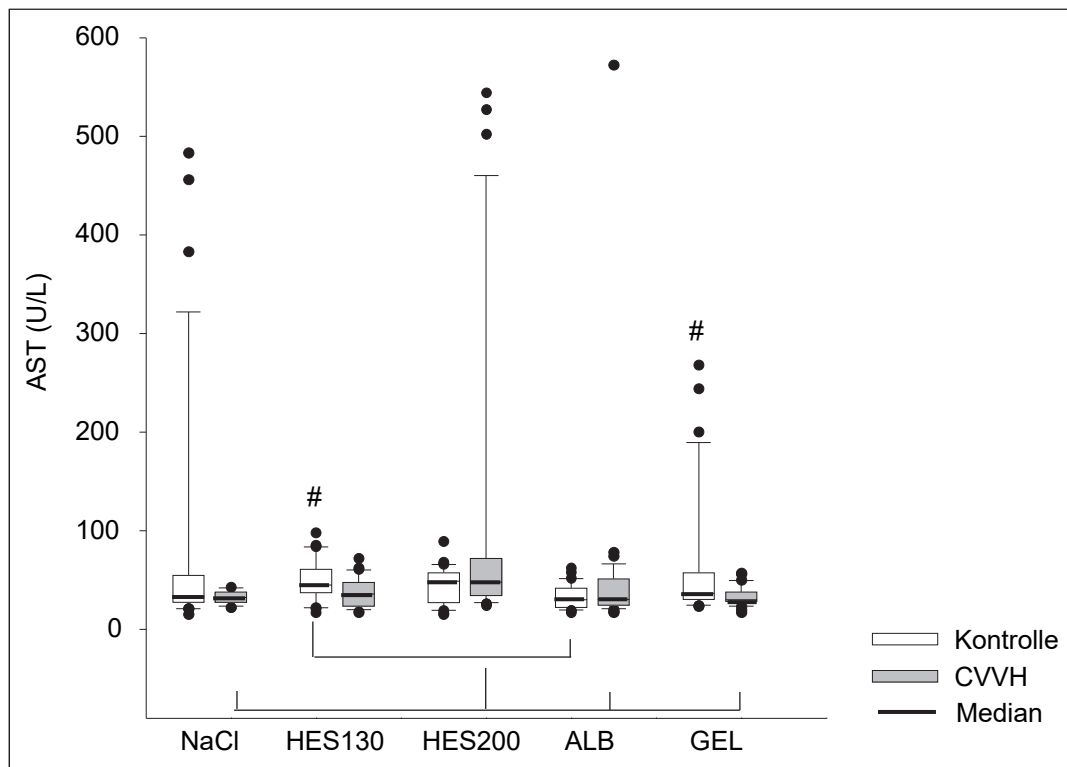


Abb. 32: AST-Konzentration (U/L) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen nach Kumulation aller fünf Messzeitpunkte.

Die Boxplots zeigen Median (—), Minimum (⊥), Maximum (⊎), eine Box mit Quartilwerten von 25% und 75% sowie Ausreißer (•). # = Signifikanz zwischen KT- und CVVH-Gruppe, $P < 0,05$. Klammern zeigen Signifikanz zwischen den Volumenersatzmitteln, $P < 0,05$.

Der Vergleich von KT- und CVVH-Gruppen (Abb. 32) erbrachte unter der CVVH signifikant geringere Enzymwerte in der HES130- und der GEL-Gruppe. Die Gruppen HES200 und ALB ließen hingegen eine gering höhere AST-Konzentration unter Anwendung der CVVH im Vergleich zur entsprechenden KT-Gruppe erkennen.

Im Intergruppenvergleich der Volumenersatzmittel (Abb. 32) wies die HES200-CVVH-Gruppe die signifikant höchsten AST-Messwerte auf.

6.1.3.2 Alanin-Aminotransferase (ALT)

Alle Versuchsgruppen blieben innerhalb des physiologischen Referenzbereiches für die ALT-Konzentration (siehe Kapitel 4.5.6, Tab. 6). In allen Gruppen zeigte sich unabhängig vom Volumenersatzmittel ein paralleler Verlauf von KT- und CVVH-Gruppe (Abb. 33).

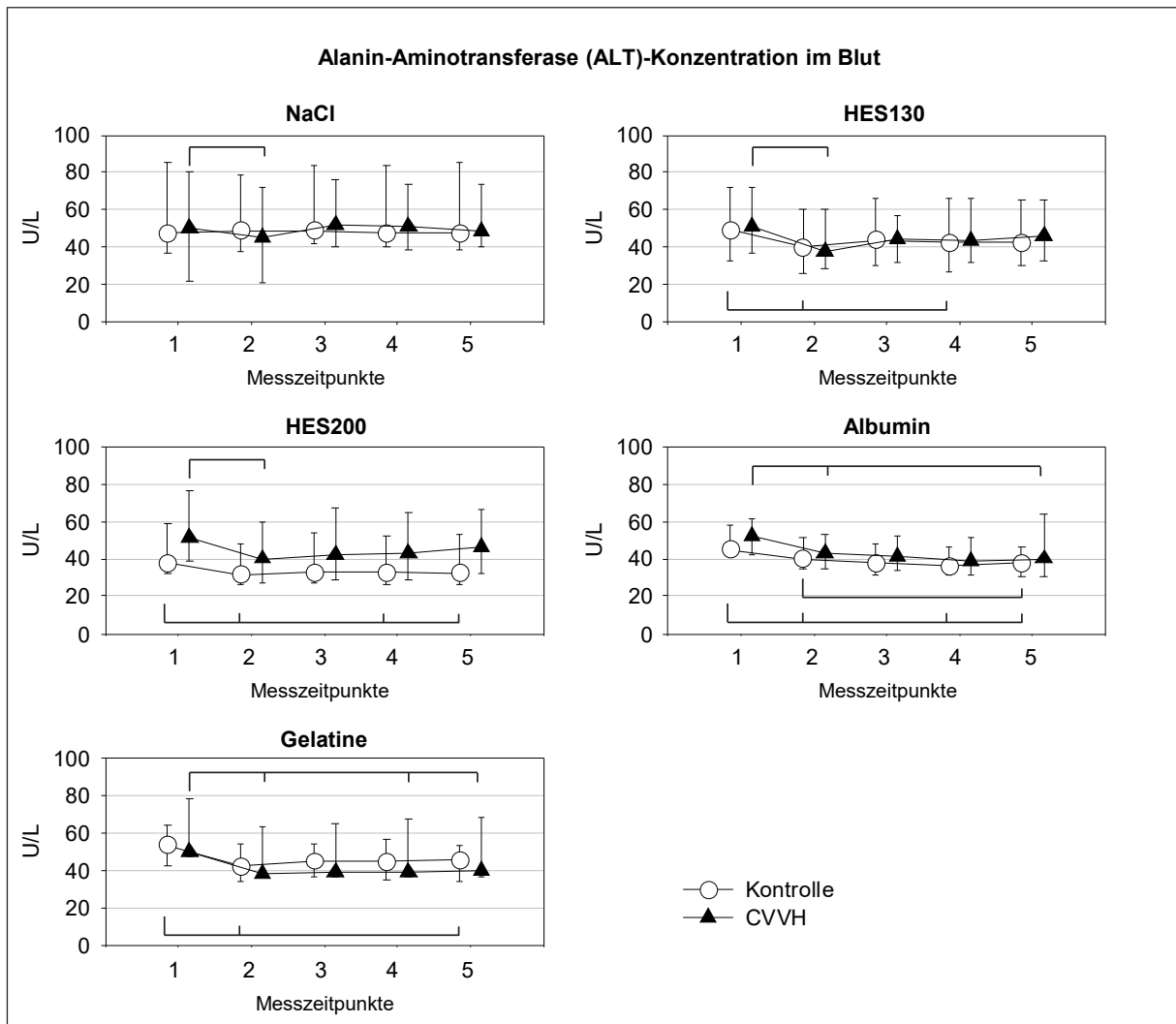


Abb. 33: Zeitlicher Verlauf der ALT-Konzentration (U/L) im Blut. Vergleich von Kontrolle (○) und CVVH (▲). Darstellung als Verlaufsdiagramme mit Median (○/▲), Minimum (⊥), Maximum (⊢).

Die X-Achse zeigt die fünf Messzeitpunkte: 1 = BSnat (vor gruppenspezifischer Infusion und Anschluss an die CVVH), 2 = BSSys (nach gruppenspezifischer Bolusinfusion und Anschluss an die CVVH), 3 = ZM (nach 4 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 4 = ZBS (nach 4,5 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 5 = VE (nach 2 h Hämofiltration, offener Modus/Versuchsende).

Klammern zeigen Signifikanz verschiedener Messzeitpunkte innerhalb einer Gruppe, $P < 0,05$.

Der Intragruppenvergleich der Messzeitpunkte zeigte in den KT- und CVVH-Gruppen nach der Bolusinfusion, zum Messzeitpunkt 2, einen Dilutionseffekt, verbunden mit einem Absinken der Enzymkonzentration im Blut. Signifikant war dieser Konzentrationsabfall in den KT-Gruppen HES130, HES200 und GEL sowie in den CVVH-Gruppen NaCl, HES130, HES200 und GEL

(Abb. 33). Danach stieg die Enzymkonzentration, außer in den ALB-Gruppen wieder gering an, ohne die Native-Baseline-Messwerte zu überschreiten.

Der Vergleich von KT- und CVVH-Gruppe (Abb. 34) ließ unter der CVVH lediglich bei HES200 einen signifikanten Anstieg der ALT-Konzentration erkennen.

Im Intergruppenvergleich der Volumenersatzmittel wiesen die NaCl- und GEL-Gruppen unter den KT-Gruppen die signifikant höchsten Messwerte auf (Abb. 34).

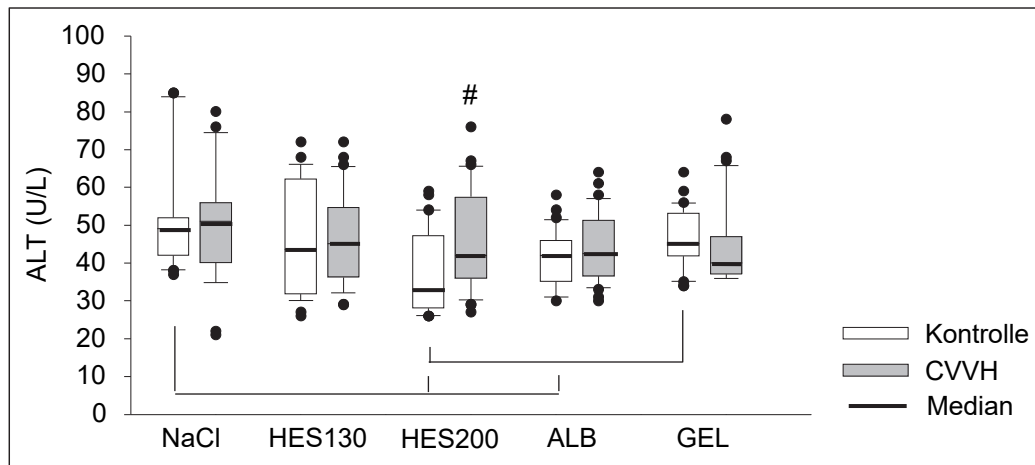


Abb. 34: ALT-Konzentration (U/L) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen nach Kumulation aller fünf Messzeitpunkte.

Die Boxplots zeigen Median (—), Minimum (⊥), Maximum (⊤), eine Box mit Quartilwerten von 25% und 75% sowie Ausreißer (•). # = Signifikanz zwischen KT- und CVVH-Gruppe, $P < 0,05$. Klammern zeigen Signifikanz zwischen den Volumenersatzmitteln, $P < 0,05$.

6.1.3.3 Laktatdehydrogenase (LDH)

Alle Versuchsgruppen blieben innerhalb des physiologischen Referenzbereiches für die LDH-Konzentration (siehe Kapitel 4.5.6, Tab. 6). In allen Gruppen zeigte sich unabhängig vom Volumenersatzmittel ein paralleler Verlauf von KT- und CVVH-Gruppe (Abb. 35).

Im Intragruppenvergleich erbrachten alle Volumenersatzmittel in der KT- und CVVH-Gruppe nach der Bolusinfusion, zum Messzeitpunkt 2, einen Dilutionseffekt verbunden mit einem Absinken der Enzymkonzentration im Blut.

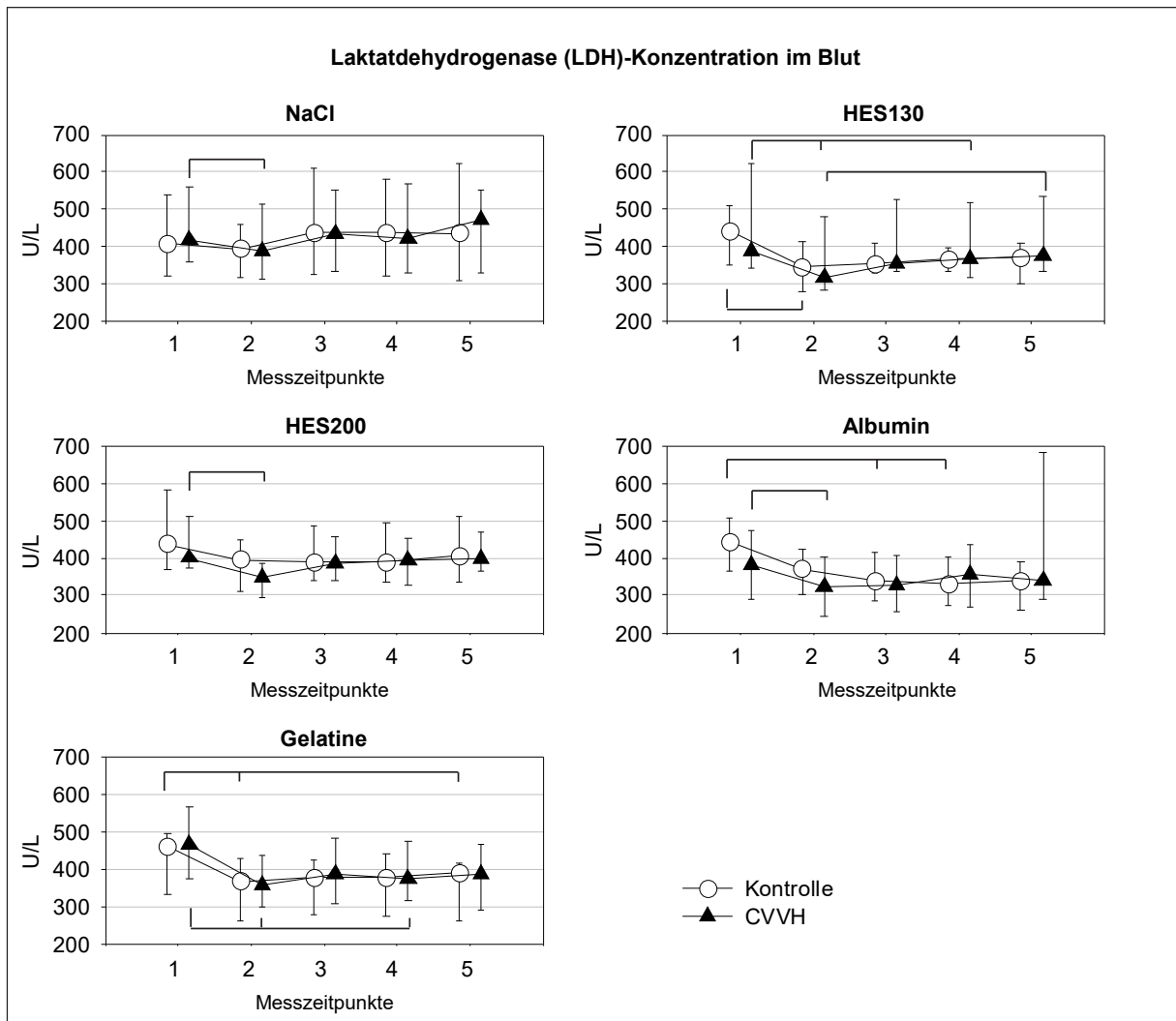


Abb. 35: Zeitlicher Verlauf der LDH-Konzentration (U/L) im Blut. Vergleich von Kontrolle (○) und CVVH (▲). Darstellung als Verlaufsdiagramme mit Median (○/▲), Minimum (⊥), Maximum (⊤). Die X-Achse zeigt die fünf Messzeitpunkte: 1 = BSnat (vor gruppenspezifischer Infusion und Anschluss an die CVVH), 2 = BSSys (nach gruppenspezifischer Bolusinfusion und Anschluss an die CVVH), 3 = ZM (nach 4 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 4 = ZBS (nach 4,5 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 5 = VE (nach 2 h Hämofiltration, offener Modus/Versuchsende). Klammern zeigen Signifikanz verschiedener Messzeitpunkte innerhalb einer Gruppe, $P < 0,05$.

Signifikant war dieser Konzentrationsabfall in allen CVVH-Gruppen und in den KT-Gruppen von HES130 und GEL (Abb. 35). Danach stiegen die LDH-Messwerte wieder gering an, überschritten aber nicht die Native-Baseline-Messwerte vor der gruppenspezifischen Infusionsgabe.

Bei den Intergruppenvergleichen gab es, ausgehend von gleichen Baseline-Werten (Messzeitpunkt 1), keine signifikanten Unterschiede zwischen den KT- und CVVH-Gruppen. NaCl wies beim Intergruppenvergleich der Volumenersatzmittel sowohl in der KT- als auch in der CVVH-Gruppe die höchsten Messwerte auf. Die ALB-Gruppe zeigte dahingegen die geringsten Messwerte (Abb. 36).

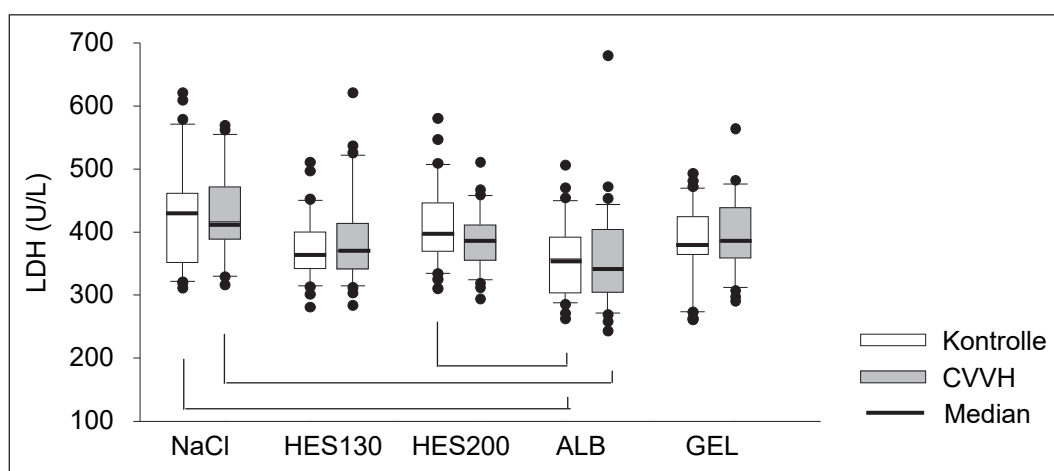


Abb. 36: LDH-Konzentration (U/L) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen nach Kumulation aller fünf Messzeitpunkte.

Die Boxplots zeigen Median (—), Minimum (⊥), Maximum (⊤), eine Box mit Quartilwerten von 25% und 75% sowie Ausreißer (•). Klammern zeigen Signifikanz zwischen den Volumenersatzmitteln, $P < 0,05$.

6.1.3.4 Zusammenfassung, Parameter im Kontext mit einer möglichen Zellschädigung

Die Enzyme AST, ALT und LDH ließen insgesamt einen weitgehend parallelen Verlauf von KT- und korrespondierender CVVH-Gruppe erkennen. Einzeltiere wiesen bei der AST-Messung volumenersatzmittelunspezifisch sowie unabhängig von KT- oder CVVH-Gruppe hohe Enzymwerte auf.

Unter der CVVH war ein unterschiedliches Verhalten der Volumenersatzmittel bei den Enzymmessungen erkennbar. So wiesen die Gruppen NaCl, HES130 und GEL geringere AST-Werte auf, was positiv gewertet werden kann. Die ALT-Messwerte waren unter der CVVH bei allen Volumenersatzmitteln ähnlich, wobei im Vergleich zur Kontrolle die HES200-Gruppe einen Anstieg der Enzymkonzentration im Blut zeigte. Die LDH-Konzentration wies in allen Gruppen keine deutliche Reaktion unter der CVVH auf. Insgesamt zeigte die NaCl-Gruppe jedoch die höchsten Messwerte in der KT- und CVVH-Gruppe. Bis auf die Einzeltiere, die durch eine

Überschreitung der AST-Referenzwerte auffielen, sprechen die vorliegenden Befunde nicht für eine signifikante Zellschädigung, auch nicht unter zusätzlicher Anwendung einer CVVH.

6.2 Ergebnisse der Leberhistologie

Nachfolgend sind die Ergebnisse der histologischen Untersuchung der Leber dargestellt. Die vollständigen Ergebnistabellen finden sich im Anhang. Vierzehn Tiere gingen nicht in die mikroskopische Auswertung ein, da als Folge einer ungenügenden Gewebefixierung und damit längeren postmortalen Ischämiezeit, eine qualitativ einheitliche Schnittherstellung und histologische Auswertung nicht gewährleistet werden konnte (Tab. 11).

Tab. 11: Tierzahlen der verschiedenen Substitutionsgruppen, Histologie.

Volumenersatzmittel	Anzahl der Kontrolltiere	Anzahl der CVVH-Tiere
NaCl (NaCl 0,9 %)	n = 3	n = 5
HES130 (Voluven® 6 %)	n = 5	n = 5
HES200 (HAES-steril® 10 %)	n = 4	n = 5
ALB (Humanalbumin 20 %)	n = 6	n = 5
GEL (Gelafundin® 4%)	n = 4	n = 4

6.2.1 Histologische Parameter im Kontext mit der Mikrozirkulation in der Leber

6.2.1.1 Ödematisierung der Portalfelder

Die Ödematisierung im portalen Bereich kann verschiedene Ursachen haben. Neben einer portalen Stauung bei Zirrhose/Fibrose kann auch eine Wasserbindung im Interstitium durch die interstitielle Kumulation von Kolloiden zum Ödem führen. Alle Gruppen zeigten unabhängig vom Volumenersatzmittel unter der CVVH, im Vergleich zu den KT-Gruppen, eine minimale portale Ödematisierung, die bei HES200- und GEL-Infusion in den CVVH-Gruppen signifikant, im Vergleich zu den entsprechenden KT-Gruppen war (Abb. 37).

Die KT-Gruppen von ALB und GEL zeigten die ausgeprägteste Ödematisierung der Portalfelder. NaCl, als einziges nicht-kolloidales Volumenersatzmittel, wies eine ähnlich stark ausgeprägte portale Ödematisierung, wie die beiden HES-Gruppen auf (Abb. 38). Signifikante Unterschiede zwischen den KT-Gruppen lagen nicht vor.

Unter der CVVH zeigte ALB die stärkste und HES200 die geringste portale Ödematisierung, wobei beide Gruppen eine signifikante Differenz von $P < 0,05$ zueinander aufwiesen (Abb. 38).

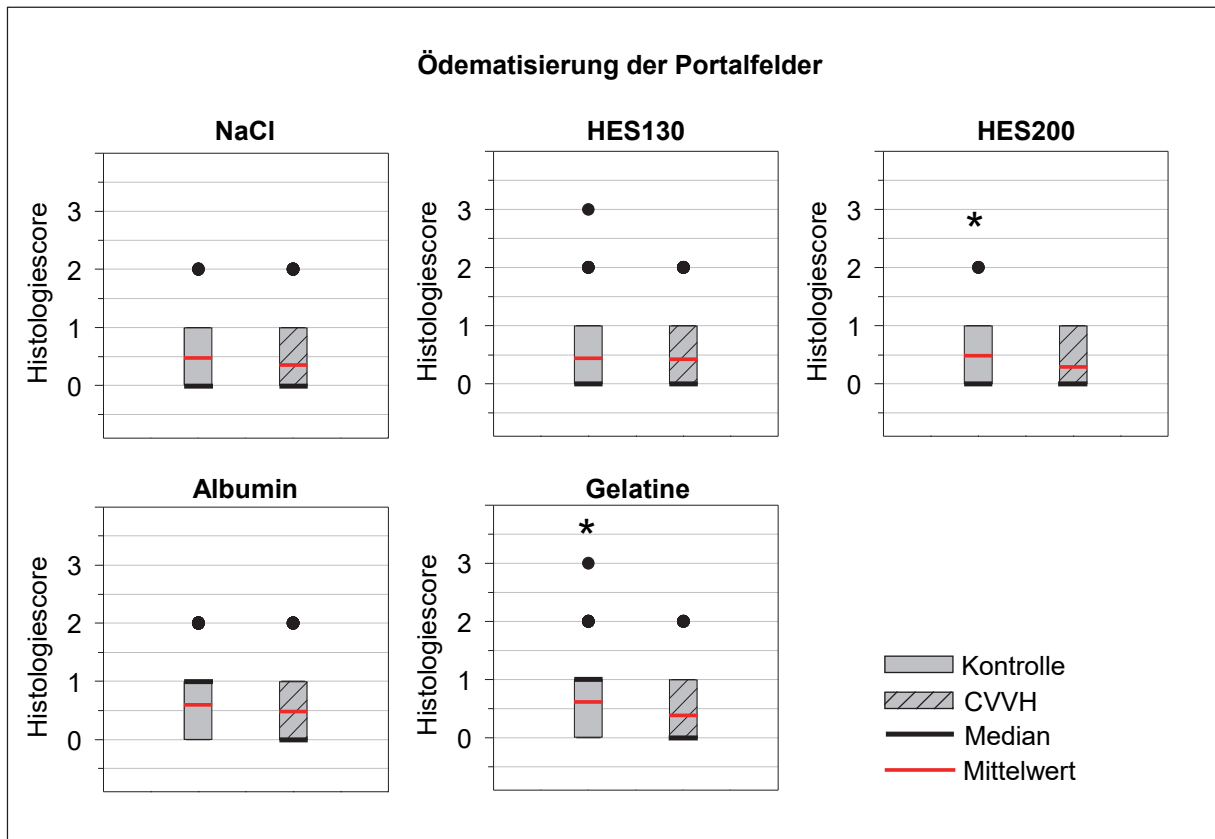


Abb. 37: Ödematisierung der Portalfelder. Vergleich von Kontrolle und CVVH.
 Die Y-Achse zeigt histologische Scorepunkte: 0 = keine interstitielle Ödematisierung, keine Erweiterung der Lymphgefäße, 1 = geringe interstitielle Ödematisierung/Erweiterung der Lymphgefäße, 2 = mittelgradige interstitielle Ödematisierung/Erweiterung der Lymphgefäße, 3 = hochgradige interstitielle Ödematisierung/Erweiterung der Lymphgefäße.
 Darstellung als Boxplots: Median (—), Mittelwert (—), Box mit Quartilwerten von 25% und 75%, Ausreißer (•).
 * = signifikanter Unterschied zwischen Kontrolle und CVVH, $P < 0,05$.

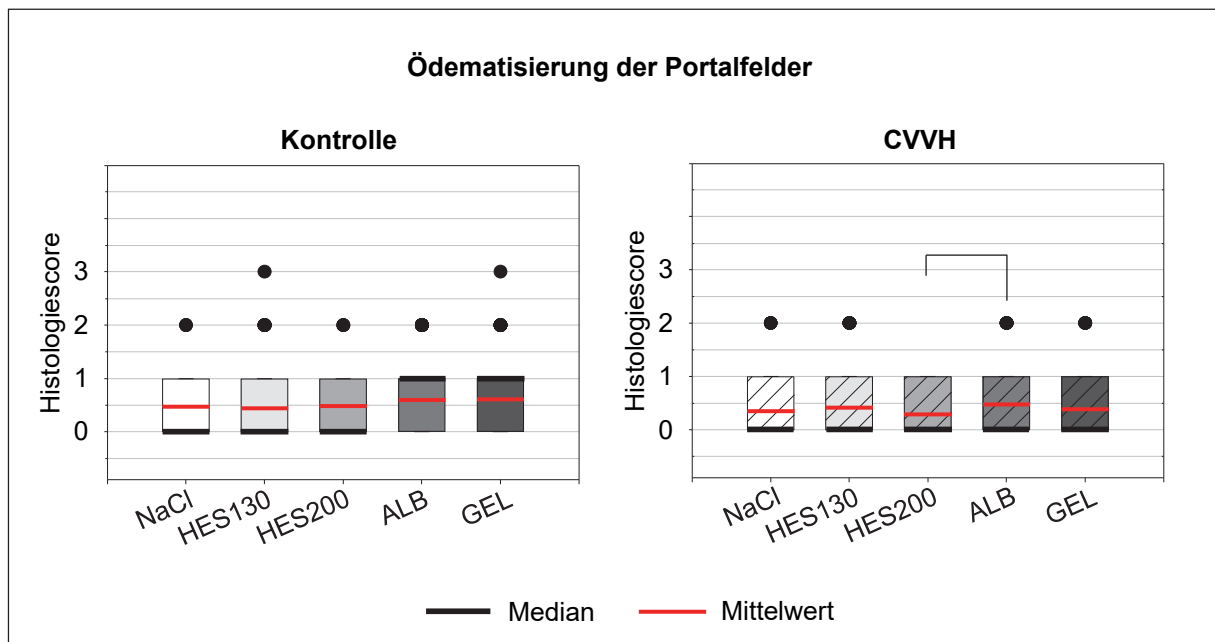


Abb. 38: Ödematisierung der Portalfelder. Vergleich der Infusionsgruppen innerhalb der Kontroll- bzw. CVVH-Gruppen. Kontrolle links, CVVH rechts.

Die X-Achse zeigt die Infusionsgruppen.

Die Y-Achse zeigt histologische Scorepunkte: 0 = keine interstitielle Ödematisierung, keine Erweiterung der Lymphgefäße, 1 = geringe interstitielle Ödematisierung/Erweiterung der Lymphgefäße, 2 = mittelgradige interstitielle Ödematisierung/Erweiterung der Lymphgefäße, 3 = hochgradige interstitielle Ödematisierung/Erweiterung der Lymphgefäße.

Darstellung als Boxplots: Median (—), Mittelwert (—), Box mit Quartilwerten von 25% und 75%, Ausreißer (•).

Die Klammern zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Infusionsgruppen, $P < 0,05$.

6.2.1.2 Erweiterung der Dissé-Räume

Die Erweiterung der Dissé-Räume ist über das Verbleiben von Flüssigkeit im extravaskulären Raum ein Zeichen für einen gestörten Flüssigkeitstransport in den Kompartimenten der Leber. Durch erweiterte Diffusionsstrecken werden die Oxygenierung der Hepatozyten und damit aerobe Stoffwechselprozesse sowie die Einstellung der Plasmahomöostase mit beeinflusst. Die Vermehrung der Flüssigkeit in den Dissé-Räumen kann, wie die Ödematisierung im Portalbereich, durch verschiedene Mechanismen auftreten. Dazu gehören erhöhte intrasinusoidale Drücke bei zentralvenösem Rückstau, Endothelleckage bei hypoxisch und/oder inflammatorischen Ereignissen sowie Diffusion von wasserbindenden Stoffwechselsubstraten oder Kolloiden.

Unter der CVVH zeigte sich ein, im Vergleich zu den Kontrollen, inhomogeneres Verhalten der Infusionsgruppen (Abb. 39). So ließen die CVVH-Gruppen NaCl, ALB und GEL eine signifikant geringere Erweiterung der Dissé-Räume aller drei Leberläppchenzonen, im Vergleich zu den entsprechenden KT-Gruppen sowie konstantere Werte erkennen. Die beiden HES-CVVH-Gruppen wiesen hingegen in den unterschiedlichen Leberläppchenbereichen eine teils

signifikant größere Erweiterung der Dissé-Räume im Vergleich zu den analogen Leberläppchenzonen der KT-Gruppen auf.

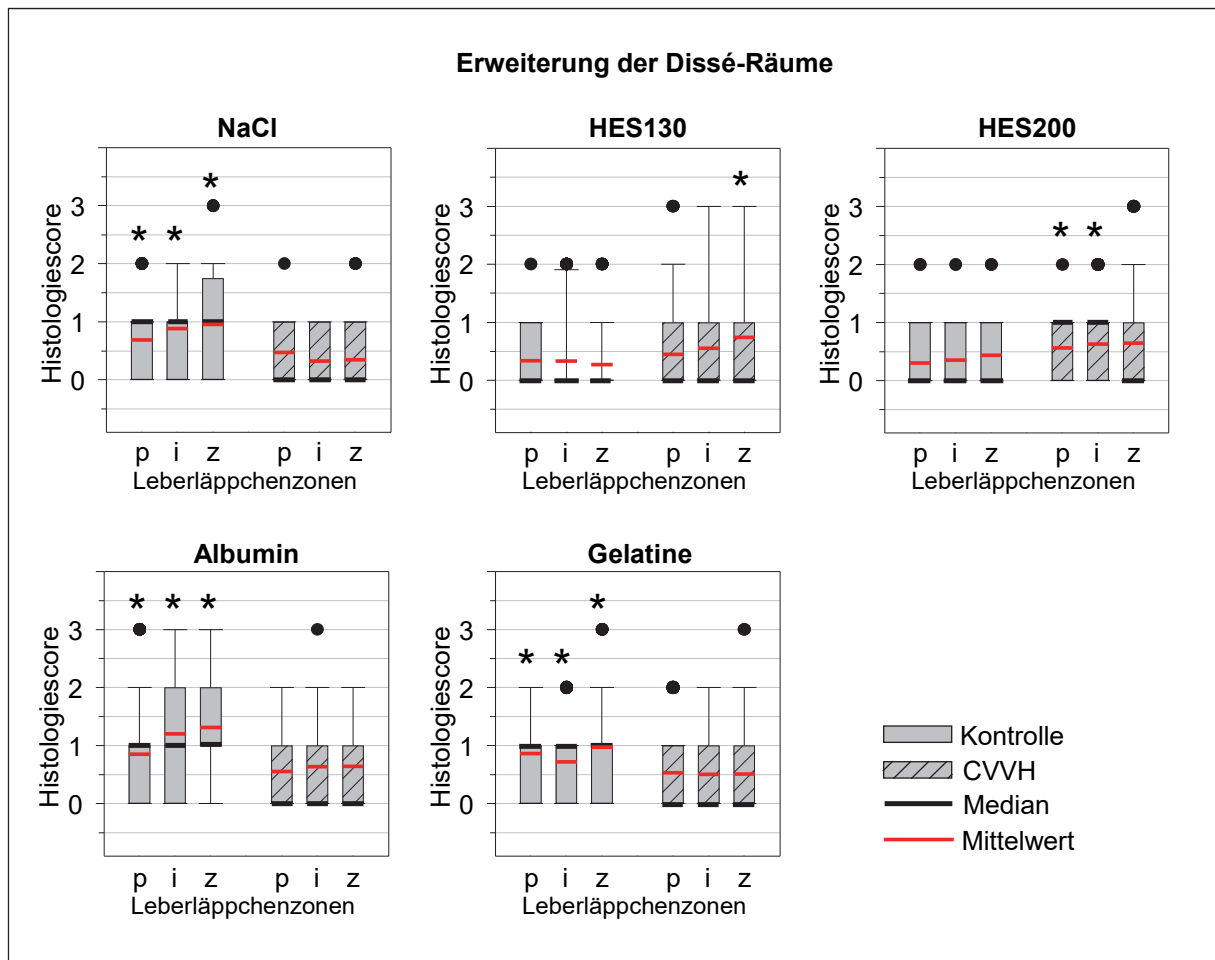


Abb. 39: Erweiterung der Dissé-Räume. Vergleich von Kontrolle und CVVH. Die X-Achse zeigt die Leberläppchenzonen: p = periportal, i = intermediär, z = zentrolobulär. Die Y-Achse zeigt histologische Scorepunkte: 0 = kein Spalt zwischen Sinusendothel und Hepatozyten, 1 = geringer Spalt zwischen Sinusendothel und Hepatozyten, 2 = mittelgradiger Spalt zwischen Sinusendothel und Hepatozyten, 3 = hochgradiger Spalt zwischen Sinusendothel und Hepatozyten. Darstellung als Boxplots: Median (—), Mittelwert (—), Box mit Quartilwerten von 25% und 75%, Minimum (⊥), Maximum (⊤), Ausreißer (•). * = Signifikanz gleicher Leberläppchenzonen zwischen Kontrolle und CVVH, $P < 0,05$.

Die KT-Gruppen von NaCl, ALB und GEL zeigten in allen Leberläppchenzonen signifikant höhere histologische Scorewerte im Vergleich zu den HES-Gruppen (Abb. 40), wobei die ALB-Gruppe in der intermediären und zentralen Leberläppchenzone die höchsten Scorewerte aufwies. Weiterhin lag in allen KT-Gruppen, bis auf HES130, tendenziell eine zum Leberläppchenzentrum hin gerichtete Zunahme der Erweiterung der Dissé-Räume vor.

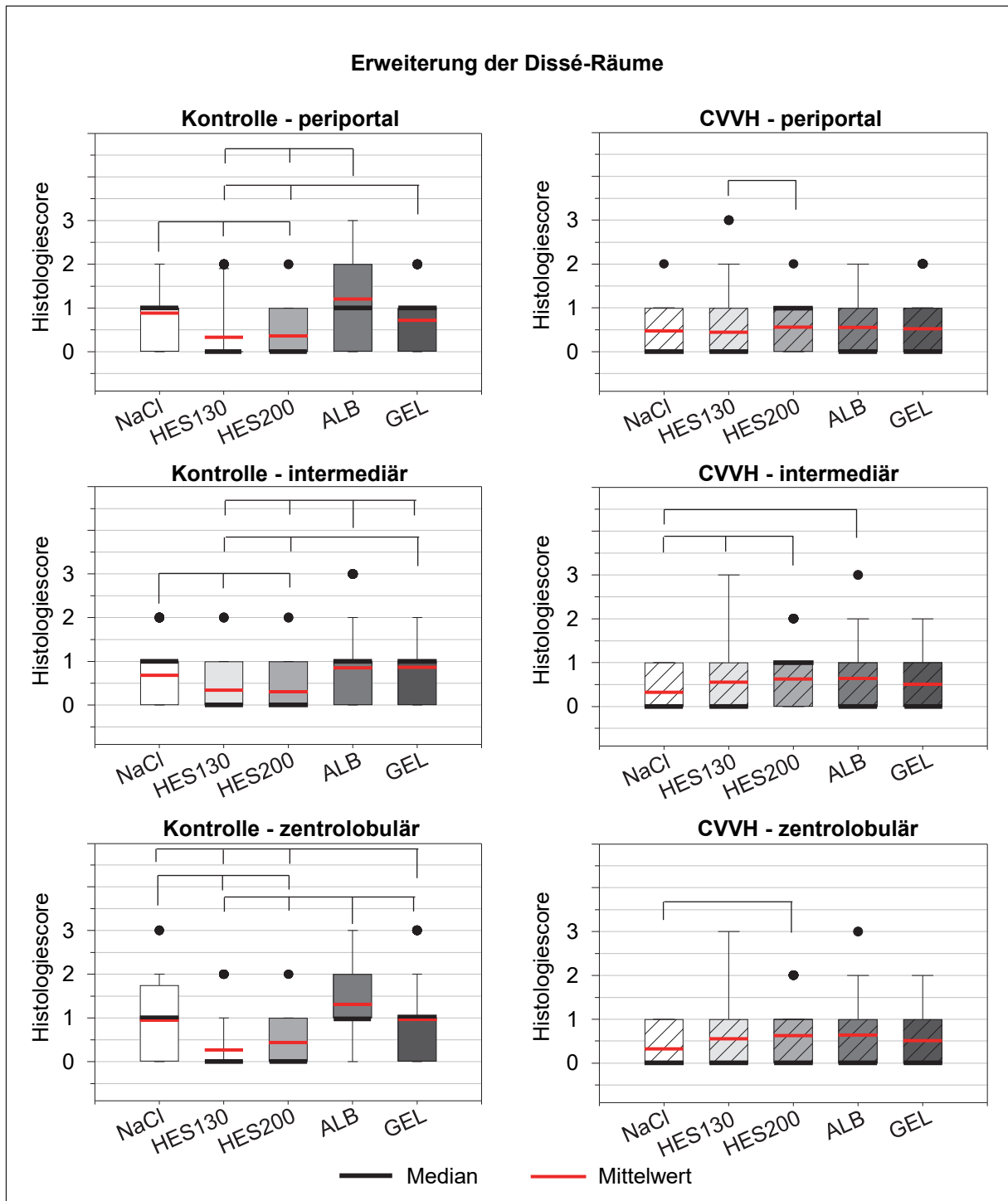


Abb. 40: Erweiterung der Dissé-Räume aller drei Leberläppchenzonen. Vergleich der Infusionsgruppen innerhalb der Kontroll- bzw. CVVH-Gruppen. Kontrolle links, CVVH rechts.

Die X-Achse zeigt die Infusionsgruppen.

Die Y-Achse zeigt histologische Scorepunkte: 0 = kein Spalt zwischen Sinusendothel und Hepatozyten, 1 = geringer Spalt zwischen Sinusendothel und Hepatozyten, 2 = mittelgradiger Spalt zwischen Sinusendothel und Hepatozyten, 3 = hochgradiger Spalt zwischen Sinusendothel und Hepatozyten. Darstellung als Boxplots: Median (—), Mittelwert (—), Box mit Quartilwerten von 25% und 75%, Minimum (⊥), Maximum (⊤), Ausreißer (•).

Die Klammern zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Infusionsgruppen $P < 0,05$.

In den CVVH-Gruppen zeigten sich deutlich weniger Differenzen in Bezug auf die Erweiterung der Dissé-Räume, zwischen den einzelnen Volumenersatzmitteln. Die NaCl-Gruppe wies unter der CVVH in der intermediären und der zentralen Leberläppchenzone die geringste Erweiterung der Dissé-Räume auf. Die HES200-Gruppe zeigte im periportalen und intermediären Bereich eine signifikante Differenz ($P < 0,05$) zur HES130-Gruppe (Abb. 40). Insgesamt gab es auch bei diesem Parameter sowohl eine Unterscheidung zwischen den protein- und den stärkebasierten Kolloiden sowie einen Einfluss der CVVH.

6.2.1.3 Sinusoidaler Blutstau

Ein Rückstau des Blutes in den Lebersinusoiden kann auf diversen Faktoren beruhen. Von verschlechterten rheologischen Eigenschaften des Blutes (wie bei HES200 und GEL durch eine gesteigerte Erythrozytenaggregation), einer verengten Strombahn auf der Basis eines interstitiellen Ödems und erweiterten Dissé-Räume bis hin zu einem zentralvenösen Rückstau aus dem großen Kreislauf, als Folge hoher intrathorakaler Drücke durch die Beatmung sowie einer reduzierten kardialen Pumpleistung durch die Narkose und die Rückenlagerung der Versuchstiere. Im hiesigen Tiermodell ohne zusätzlich induzierte Pathophysiologie war am ehesten von einer beginnenden Summation aller Faktoren auf beginnendem niedrigem Level auszugehen.

Im Vergleich von KT- und CVVH-Gruppen ergab sich ein paralleles Bild zur Situation der erweiterten Dissé-Räume. Der sinusoidale Blutstau war in den KT-Gruppen von NaCl und den proteinbasierten Infusionen (ALB und GEL) signifikant höher als in den entsprechenden Leberläppchenzonen der jeweils dazugehörigen CVVH-Gruppe. Die Parallelität von Flüssigkeitsvermehrung in den Dissé-Räumen und sinusoidalem Blutstau zeigt intraindividuell zusammenspielende Mechanismen von eingengter Blutbahn mit Stauung oder stauungsbedingter, intrasinusoidaler Druckerhöhung und vermehrter Filtration. Die stärkebasierten Infusionen (HES130 und HES200) führten dagegen umgekehrt unter der CVVH im Vergleich zu ihren KT-Gruppen zu einem größeren sinusoidalen Blutstau, der in der zentrolobulären Leberläppchenzone signifikant war (Abb. 41).

Beim Vergleich der Infusionsgruppen innerhalb der Klassifizierung, Kontrolle und CVVH zeigte sich ein inhomogenes Bild zwischen den Infusionslösungen, wobei NaCl unter den KT-Gruppen und die HES-Infusionen unter der CVVH-Exposition den stärksten sinusoidalen Blutstau aufwiesen (Abb. 42). Weiterhin fand sich ein divergentes Verhalten hinsichtlich der Zonierung des Blutstaus. So ließ unter der CVVH die ALB-Gruppe eine Abnahme des Blutstaus zum Leberläppchenzentrum hin erkennen. Die beiden HES-Gruppen sowie die GEL-Gruppe zeigten hingegen eine Zunahme des Blutstaus zum Leberläppchenzentrum (Abb. 41).

Insgesamt wurde deutlich, dass die venovenös geführte Hämofiltration im Zusammenspiel mit verschiedenen Infusionslösungen auch eine unterschiedliche mikrozirkulatorische Situation in den Lebern induziert.

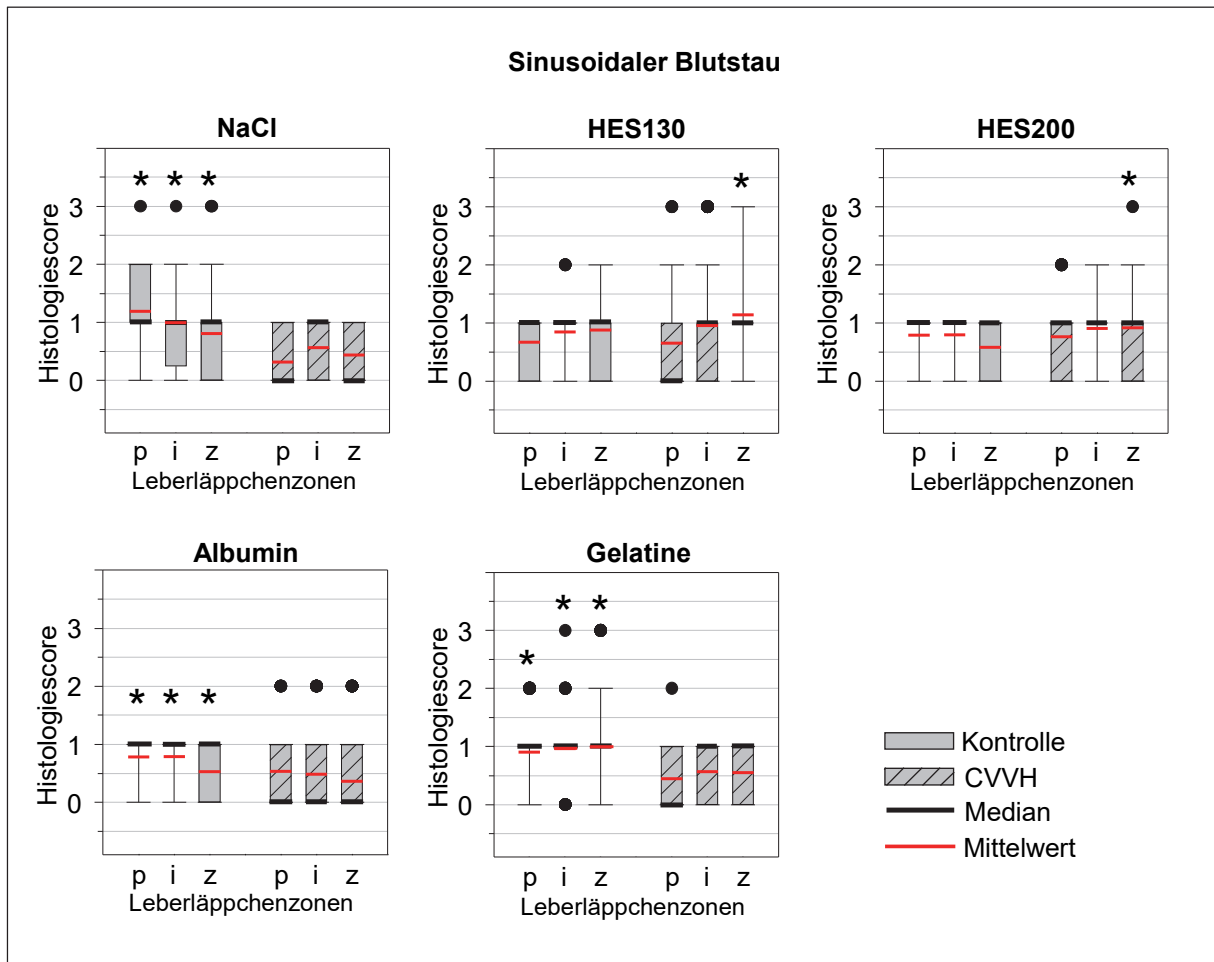


Abb. 41: Sinusoidaler Blutstau. Vergleich von Kontrolle und CVVH.

Die X-Achse zeigt die Leberläppchenzonen: p = periportal, i = intermediär, z = zentrolobulär.

Die Y-Achse zeigt histologische Scorepunkte: 0 = Lumen der Sinuskapillaren kaum darstellbar, 1 = Lumen der Sinuskapillaren deutlich darstellbar, Sinuskapillaren gering gestaut, 2 = Lumen der Sinuskapillaren moderat erweitert, Sinuskapillaren mittelgradig gestaut, 3 = Lumen der Sinuskapillaren hochgradig erweitert, Sinuskapillaren hochgradig gestaut.

Darstellung als Boxplots: Median (—), Mittelwert (—), Box mit Quartilwerten von 25% und 75%, Minimum (⊥), Maximum (⊤), Ausreißer (•).

* = Signifikanz gleicher Leberläppchenzonen zwischen Kontrolle und CVVH, $P < 0,05$.

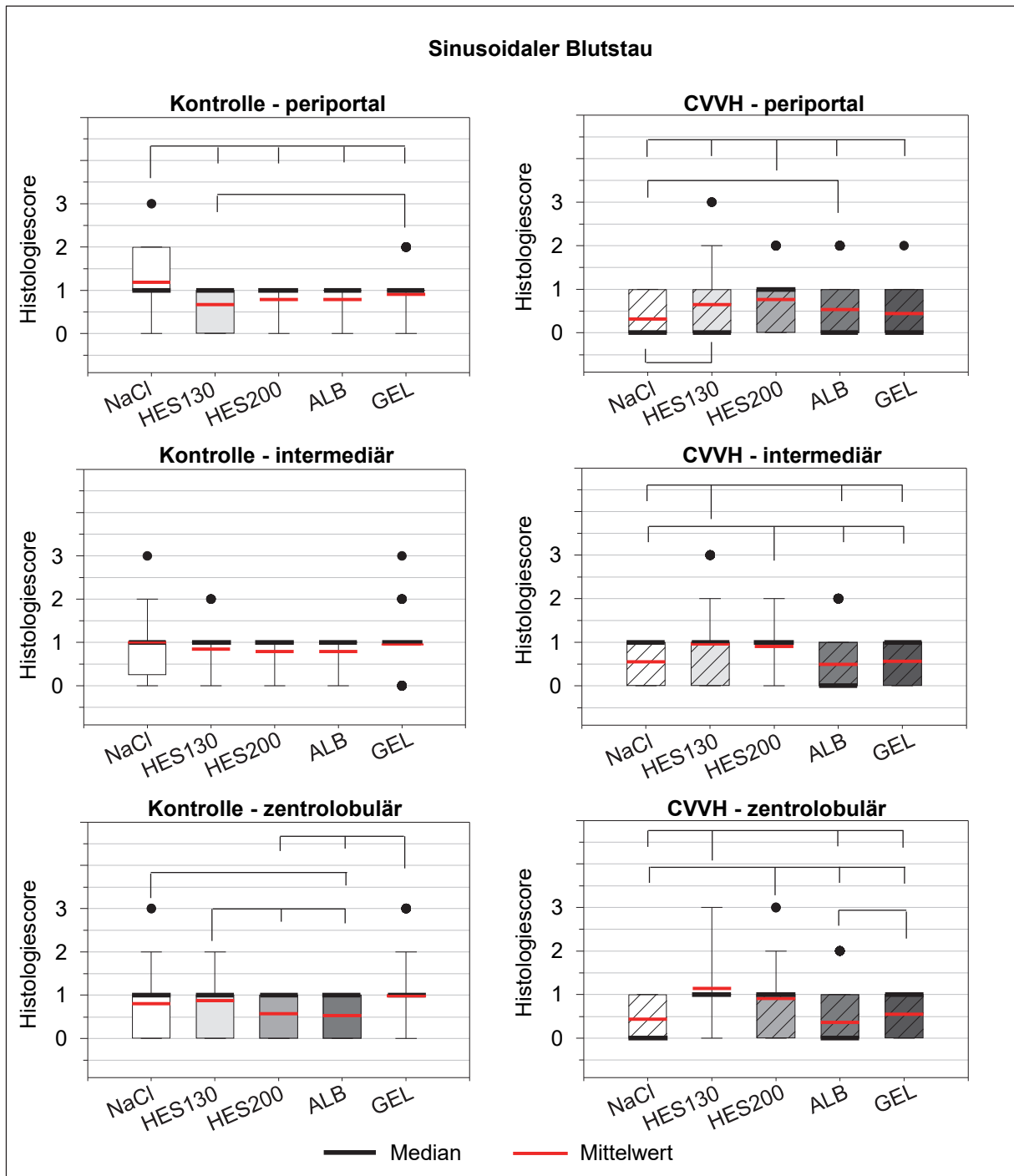


Abb. 42: Sinusoidaler Blutstau in allen drei Leberläppchenzonen. Vergleich der Infusionsgruppen innerhalb der Kontroll- bzw. CVVH-Gruppen. Kontrolle links, CVVH rechts.

Die X-Achse zeigt die Infusionsgruppen.

Die Y-Achse zeigt histologische Scorepunkte: 0 = Lumen der Sinuskapillaren kaum darstellbar, 1 = Lumen der Sinuskapillaren deutlich darstellbar, Sinuskapillaren gering gestaut, 2 = Lumen der Sinuskapillaren moderat erweitert, Sinuskapillaren mittelgradig gestaut, 3 = Lumen der Sinuskapillaren hochgradig erweitert, Sinuskapillaren hochgradig gestaut.

Darstellung als Boxplots: Median (—), Mittelwert (—), Box mit Quartilwerten von 25% und 75%, Minimum (⊥), Maximum (⊤), Ausreißer (•).

Die Klammern zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Infusionsgruppen, $P < 0,05$.

6.2.1.4 Zentralvenendurchmesser

Der Zentralvenendurchmesser kann Hinweise auf einen möglichen Blutrückstau aus dem großen Körperkreislauf, eine gesteigerte Leberperfusion (Weitung) oder aber auch umgekehrt bei geringen Durchmessern einen Hinweis auf einen Volumenmangel oder eine verminderte Leberperfusion geben, was in unserer Fragestellung einen Hämodynamik-vermittelten indirekten Einfluss der Infusionslösungen auf die Lebersituation darstellen würde.

Der Vergleich von KT- und CVVH-Gruppen zeigte signifikant geringere Zentralvenendurchmesser in den CVVH-Gruppen von NaCl, HES130 und HES200. Lediglich in der ALB-Gruppe ergaben sich größere Zentralvenendurchmesser, jedoch ohne statistische Signifikanz zur entsprechenden KT-Gruppe (Abb. 43).

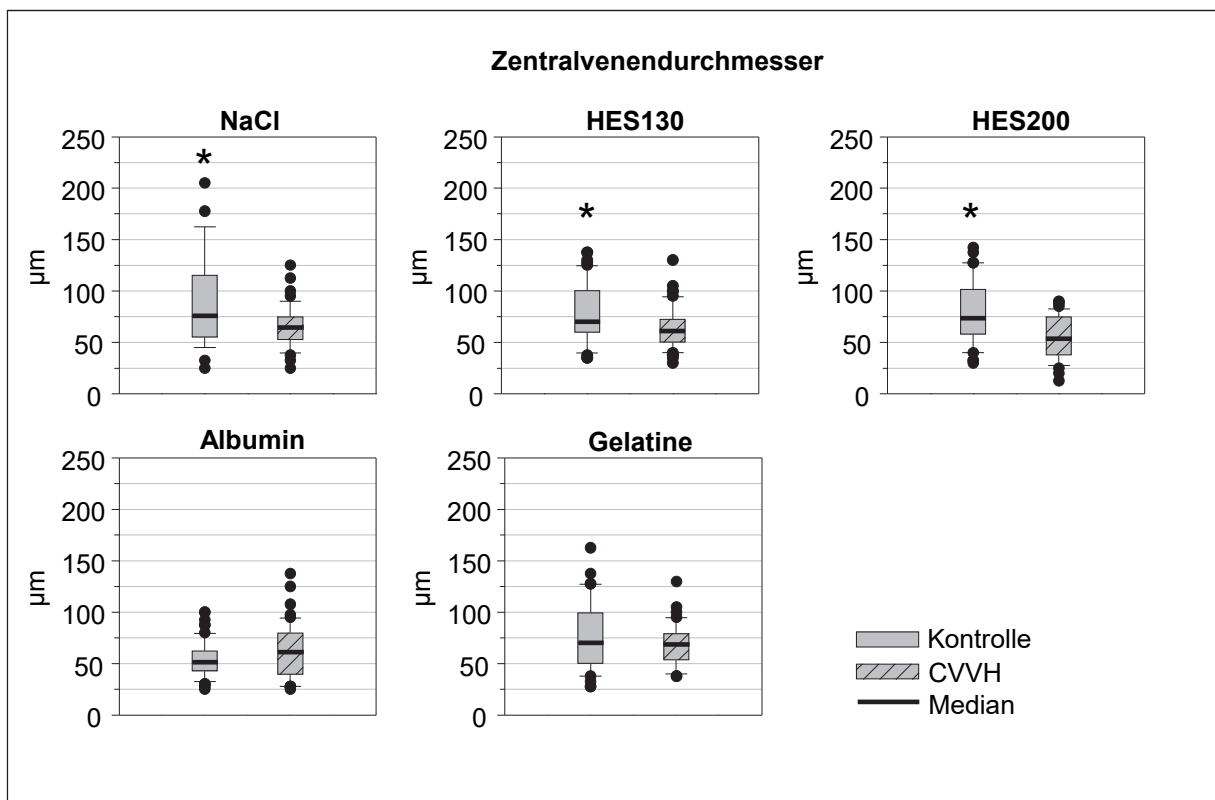


Abb. 43: Zentralvenendurchmesser in µm. Vergleich von Kontrolle und CVVH. Darstellung als Boxplots: Median (—), Box mit Quartilwerten von 25% und 75%, Minimum (⊥), Maximum (⊤), Ausreißer (•).

* = signifikanter Unterschied zwischen Kontrolle und CVVH, $P < 0,05$.

Unter den KT-Gruppen wies ALB die signifikant geringsten Messwerte aller Infusionsgruppen auf. Signifikante Unterschiede zwischen den CVVH-Gruppen zeigten sich nicht, hier war unter der zusätzlichen therapeutischen Exposition zur CVVH ein tendenzielles Angleichen der Messwerte aneinander zu beobachten (Abb. 44). Im Kontext der tendenziell geringeren Zentralvenendurchmesser unter der CVVH, deutet dies Richtung hämofiltrationsbedingter Änderung in der Leberperfusion als dominanten Faktor.

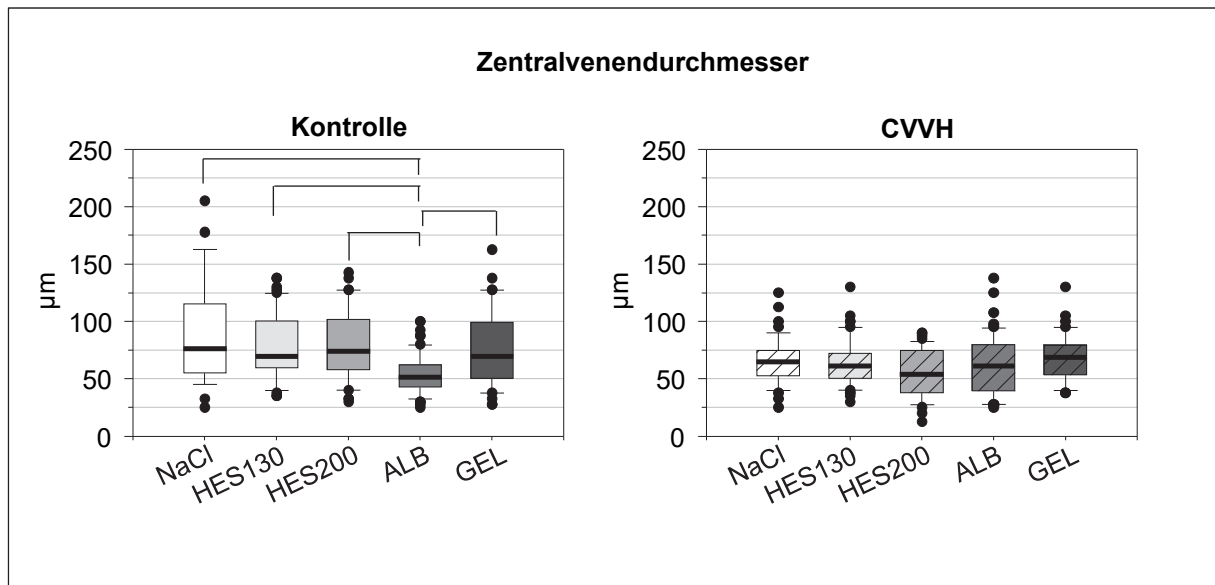


Abb. 44: Zentralvenendurchmesser in μm . Vergleich der Infusionsgruppen innerhalb der Kontroll- bzw. CVVH-Gruppen. Kontrolle links, CVVH rechts.
 Darstellung als Boxplots: Median (—), Box mit Quartilwerten von 25% und 75%, Minimum (⊥), Maximum (⊤), Ausreißer (•).
 Klammern zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Infusionsgruppen, $P < 0,05$.

6.2.1.5 Zusammenfassung histologische Parameter im Kontext mit der Mikrozirkulation in der Leber

Zusammenfassend war unter der kombinierten Exposition gegen eine Infusionslösung mit CVVH eine Zerteilung der Infusionsgruppen festzustellen. So führte die CVVH in den Gruppen NaCl, ALB und GEL zu einem geringeren sinusoidalen Blutstau sowie einem geringeren Grad der Erweiterung der Dissé-Räume, zu einer stärkeren Leukozyteninfiltration (siehe unten) und damit zu einer vorteilhafteren Situation für die Mikrozirkulation in der Leber. Die HES130- und HES200-Gruppe verhielten sich bei diesen Parametern gegensätzlich. Hier ergab sich eine Änderung des sinusoidalen Blutstaus unter der CVVH, in Form einer signifikanten Erweiterung und Stauung der Sinusoide im Leberläppchenzentrum.

Allen Infusionsgruppen gleich war ein geringerer Grad der portalen Ödematisierung. Die geringeren (nicht gestauten) Zentralvenendurchmesser in den CVVH Gruppen weisen auf eine Reduktion der Leberperfusion unter der CVVH hin.

Ein geringerer Grad der portalen Ödematisierung, eine verbesserte sinusoidale Durchblutung ohne erweiterte Dissé-Räume und Blutstauung, sowie eine geringere Leukozyteninfiltration, werden als positiv hinsichtlich Hämorheologie, Hämodynamik und Mikrozirkulation gewertet.

6.2.2 Histologische Parameter im Kontext mit einer möglichen hepatozellulären Schädigung

6.2.2.1 Hepatozelluläre Ödematisierung

Die Ödematisierung von Hepatozyten ist Zeichen für eine übersteigerte Wassereinlagerung. Sie kann in Folge der Einlagerung von wasserbindenden Substraten oder aber im Rahmen einer Zellschädigung erfolgen.

Der Vergleich von KT- und CVVH-Gruppen zeigte in den Hämofiltrationsgruppen HES130, HES200, ALB und GEL eine signifikant stärker ausgeprägte hepatozelluläre Ödematisierung (Abb. 45).

In den KT-Gruppen wiesen NaCl, HES130 und GEL die signifikant stärkste Hepatozytenödematisierung auf. Die Gruppen HES200 und GEL zeigten die geringsten histologischen Scorewerte (Abb. 46). Unabhängig vom Volumenersatzmittel war eine Zunahme der Ödematisierung zum Leberläppchenzentrum hin erkennbar.

Unter der CVVH zeigte HES130 die signifikant höchsten Scorewerte aller Volumenersatzmittel. Die Gruppen NaCl und GEL wiesen in allen Leberläppchenzonen eine signifikant stärkere Ödematisierung als die HES200- und die ALB-Gruppe auf (Abb. 46). Unabhängig vom Volumenersatzmittel war auch hier eine Zunahme der Ödematisierung zum Leberläppchenzentrum hin erkennbar.

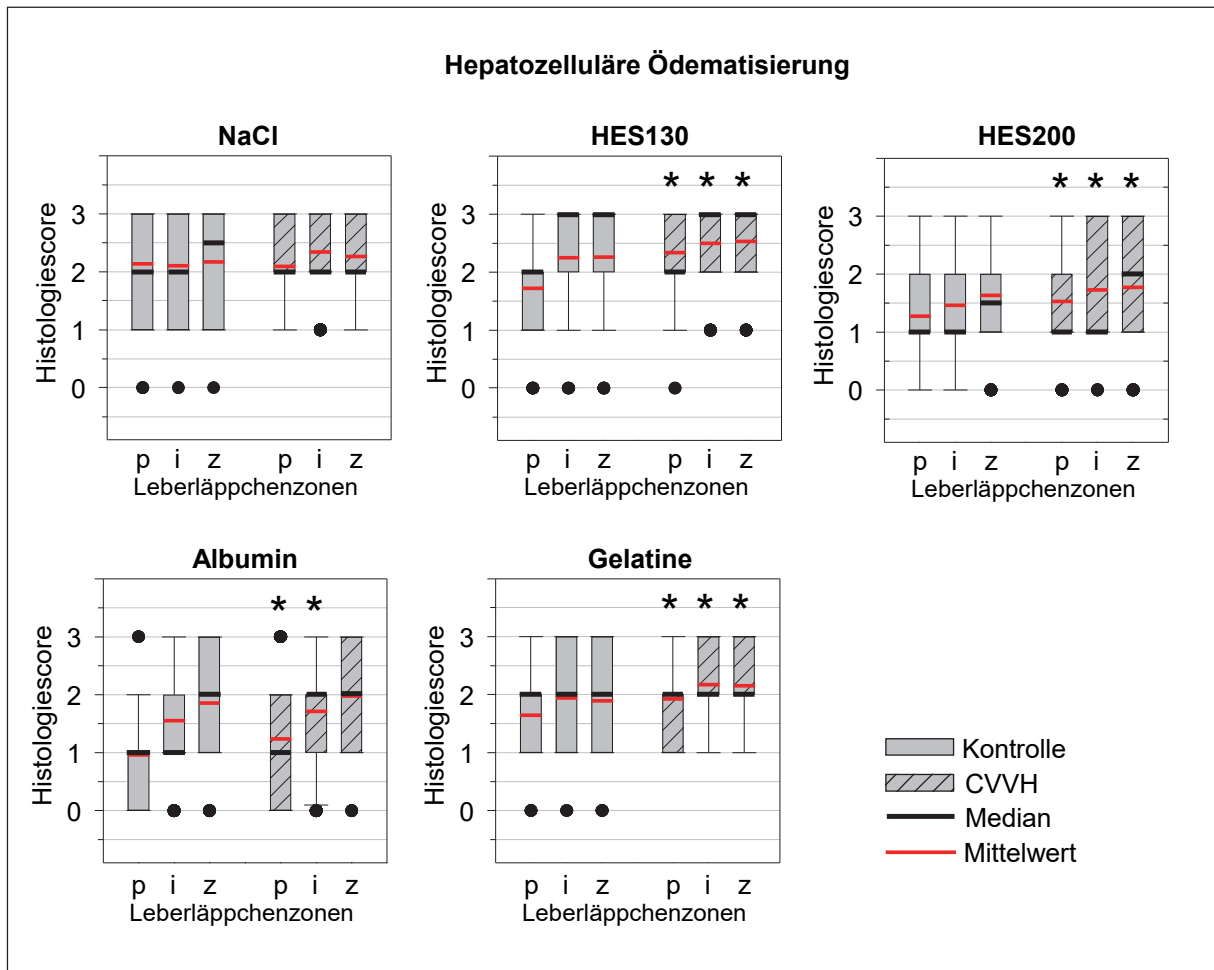


Abb. 45: Hepatozelluläre Ödematisierung. Vergleich von Kontrolle und CVVH.
 Die X-Achse zeigt die Leberläppchenzonen: p = periportal, i = intermediär, z = zentrolobulär.
 Die Y-Achse zeigt histologische Scorepunkte: 0 = keine Ödematisierung, 1 = gering feinschaumiges Zytoplasma, 2 = mittelgradige Auflockerung des Zytoplasmas, 3 = hochgradige Auflockerung des Zytoplasmas mit Vergrößerung der Hepatozyten.
 Darstellung als Boxplots: Median (—), Mittelwert (—), Box mit Quartilwerten von 25% und 75%, Minimum (⊥), Maximum (⊤), Ausreißer (•).
 * = Signifikanz gleicher Leberläppchenzonen zwischen Kontrolle und CVVH, $P < 0,05$.

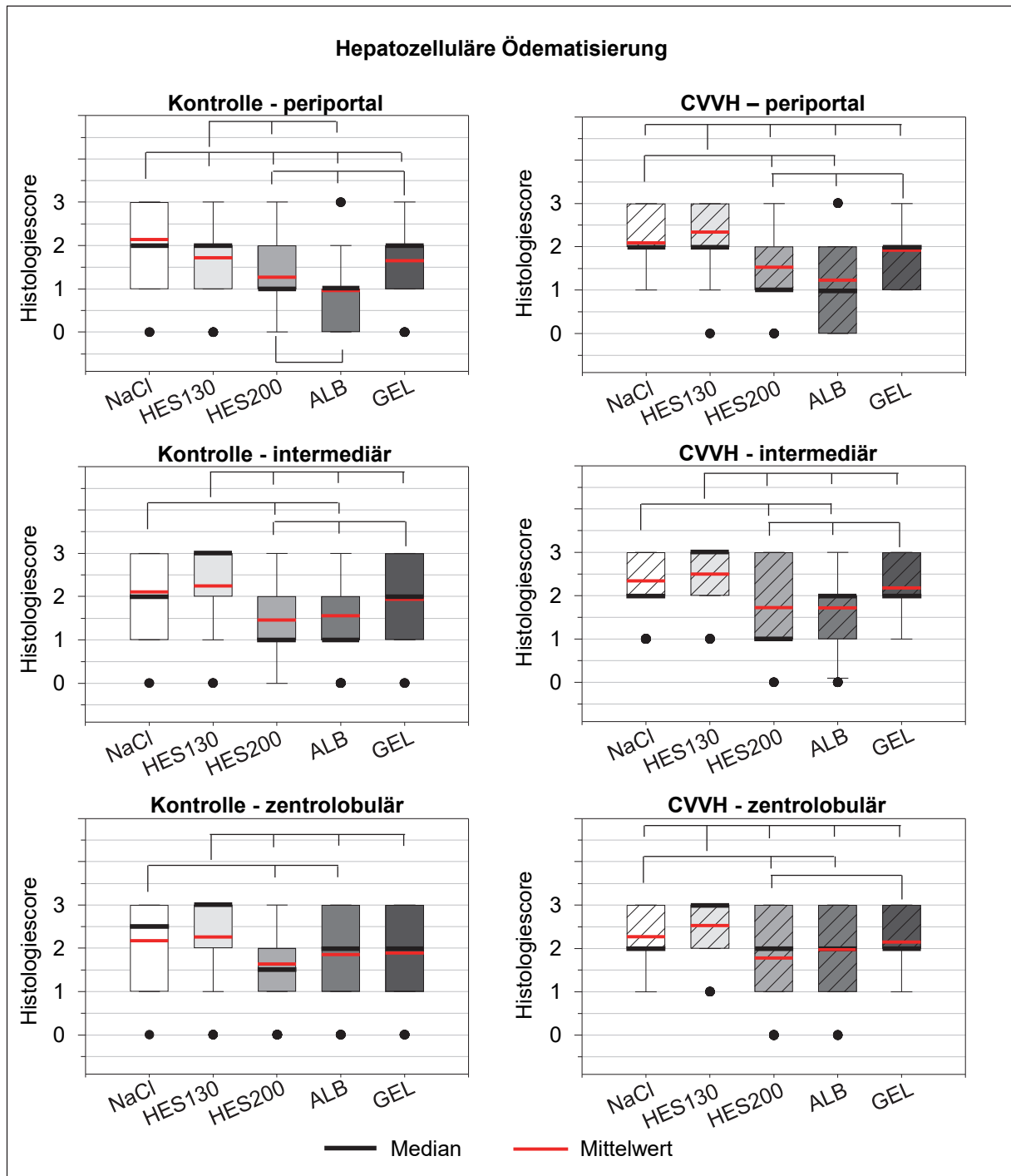


Abb. 46: Hepatozelluläre Ödematisierung aller drei Leberläppchenzonen. Vergleich der Infusionsgruppen innerhalb der Kontroll- bzw. CVVH-Gruppen. Kontrolle links, CVVH rechts.

Die X-Achse zeigt die Infusionsgruppen.

Die Y-Achse zeigt histologische Scorepunkte: 0 = keine Ödematisierung, 1 = gering feinschaumiges Zytoplasma, 2 = mittelgradige Auflockerung des Zytoplasmas, 3 = hochgradige Auflockerung des Zytoplasmas mit Vergrößerung der Hepatozyten.

Darstellung als Boxplots: Median (—), Mittelwert (—), Box mit Quartilwerten von 25% und 75%, Minimum (⊥), Maximum (⊤), Ausreißer (•).

Die Klammern zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Infusionsgruppen, $P < 0,05$.

6.2.2.2 Hepatozelluläre Vakuolisierung

Die hepatozelluläre Vakuolisierung kann Hinweis auf eine durch Energiemangel induzierte Ödematisierung von Zellorganellen oder aber auf die Einlagerung von Substraten in Form von Speichervakuolen sein. Für HES-Präparate ist eine intrazelluläre Einspeicherung bekannt (Wiedermann und Joannidis 2014).

Der Vergleich von KT- und gepaarten CVVH-Gruppen zeigt in allen Hämofiltrationsgruppen eine signifikant geringere hepatozelluläre Vakuolisierung. Dieser Unterschied war im Gegensatz zum Bild der erweiterten Dissé-Räume und des sinusoidalen Blutstaus, neben NaCl, auch bei allen kolloidalen und nicht nur bei den proteinbasierten Volumenersatzmitteln ausgeprägt (Abb. 47).

Beim Vergleich der Infusionslösungen (Abb. 48) zeigten die rein kristalloid infundierten Tiere der NaCl-Gruppen die geringste Vakuolisierung. Passend zu dem Kontrast von Kristalloid zu Kolloid fügt sich auch die Beobachtung, dass die CVVH-Tiere unabhängig vom Kolloidtyp weniger Vakuolisierung zeigten als ihre KT-Gruppen. Die CVVH führt bei Anschluss an das System zu einem zusätzlichen volumenneutralen Kristalloidbolus durch das Primingvolumen des extrakorporalen Systems und damit zu einer geringen Dilution der intravasalen Kolloidkonzentration. Hinzu kommen seitens der Auswertung der Zentralvenendurchmesser und sinusoidalen Blutfülle Hinweise auf eine mögliche geringere Leberperfusion in den CVVH-Gruppen. Weiterhin führte die 1,5stündige offene/therapeutische Hämofiltration zu einer verstärkten filtrationsbasierten Elimination der Kolloide. Hierbei werden v. a. die Kolloidmoleküle mit den niedrigeren Molargewichten sowie die Degradationsprodukte abfiltriert.

Da es aus den voran geschilderten Ergebnissen keine Hinweise auf Zellschäden gibt und die Vakuolisierung bei den nur mit Kristalloiden infundierten Tieren signifikant und relevant geringer war sowie die Enzymliberation keine akute hepatozelluläre Schädigung belegt, weisen die Ergebnisse der hepatozellulären Vakuolisierung zunächst auf eine höhere Stoffwechselaktivität und/oder eine Einspeicherung der Kolloidmoleküle hin.

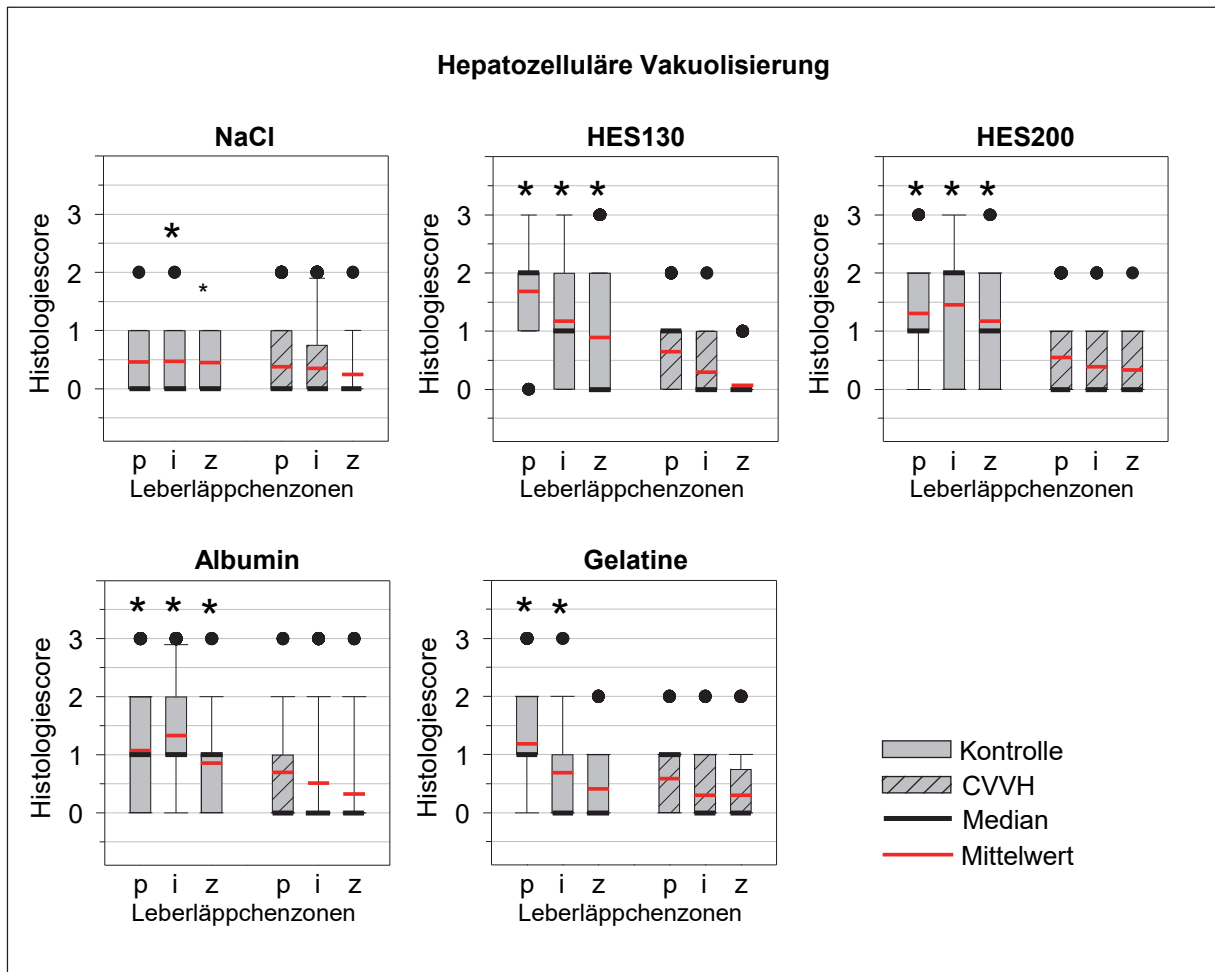


Abb. 47: Hepatozelluläre Vakuolisierung. Vergleich von Kontrolle und CVVH.

Die X-Achse zeigt die Leberläppchenzonen: p = periportal, i = intermediär, z = zentrolobulär.

Die Y-Achse zeigt histologische Scorepunkte: 0 = keine Vakuolisierung des Zytoplasmas, 1 = einzelne Vakuolen im Zytoplasma, 2 = zahlreiche kleine Vakuolen im Zytoplasma, 3 = Zytoplasma mit großen Vakuolen, ballonierende Degeneration.

Darstellung als Boxplots: Median (—), Mittelwert (—), Box mit Quartilwerten von 25% und 75%, Minimum (⊥), Maximum (⊤), Ausreißer (•).

* = Signifikanz gleicher Leberläppchenzonen zwischen Kontrolle und CVVH, $P < 0,05$.

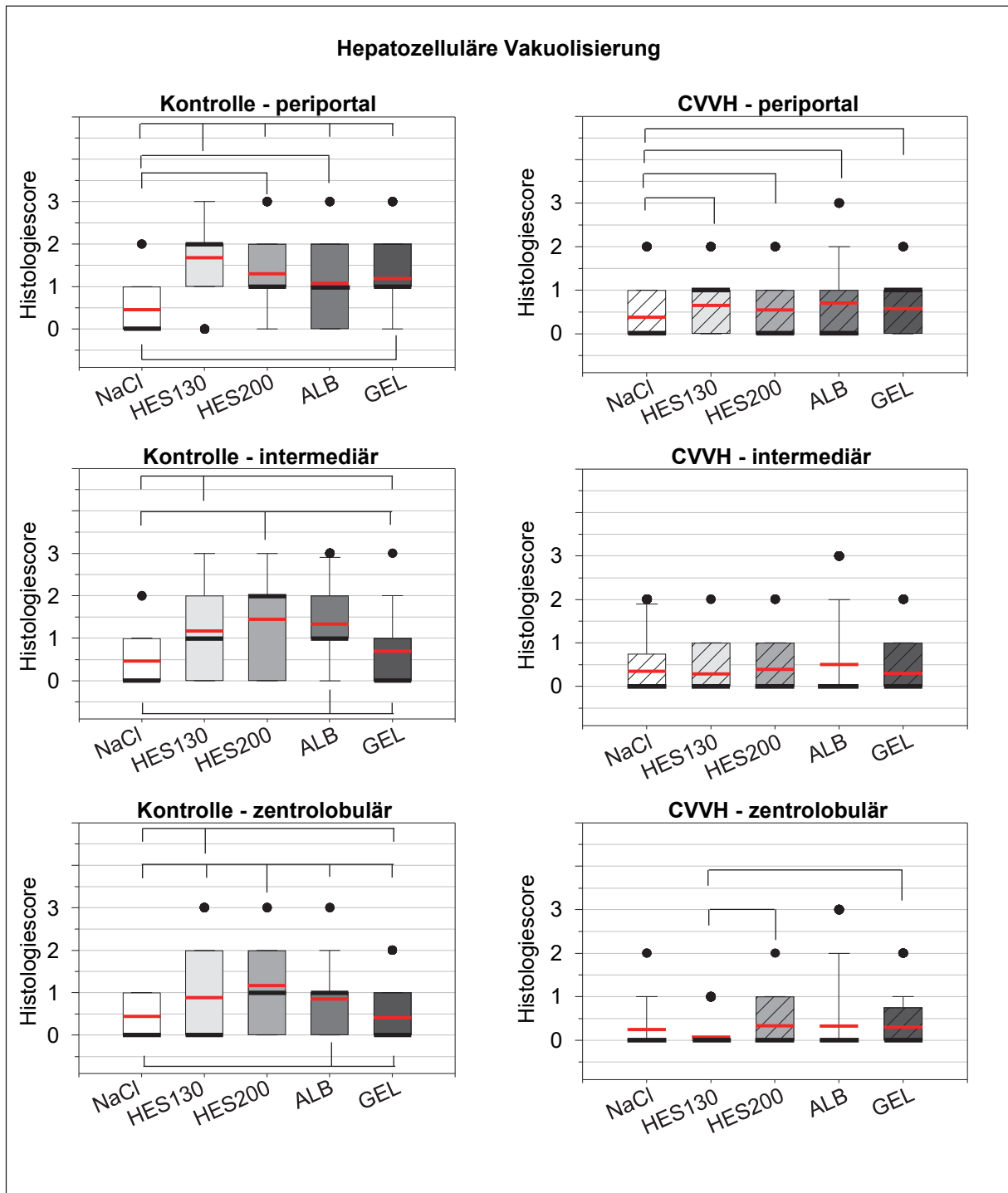


Abb. 48: Hepatozelluläre Vakuolisierung aller drei Leberläppchenzonen. Vergleich der Infusionsgruppen innerhalb der Kontroll- bzw. CVVH-Gruppen. Kontrolle links, CVVH rechts.

Die X-Achse zeigt die Infusionsgruppen.

Die Y-Achse zeigt histologische Scorepunkte: 0 = keine Vakuolisierung des Zytoplasmas, 1 = einzelne Vakuolen im Zytoplasma, 2 = zahlreiche kleine Vakuolen im Zytoplasma, 3 = Zytoplasma mit großen Vakuolen, ballonierende Degeneration.

Darstellung als Boxplots: Median (—), Mittelwert (—), Box mit Quartilwerten von 25% und 75%, Minimum (⊥), Maximum (⊤), Ausreißer (•).

Die Klammern zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Infusionsgruppen, $P < 0,05$.

6.2.2.3 Zusammenfassung histologische Parameter im Kontext mit einer möglichen hepatozellulären Schädigung

Als einheitlicher, volumenersatzmittelunabhängiger Effekt, war ein geringerer Grad der hepatozellulären Vakuolisierung, zugunsten einer stärker ausgeprägten hepatozellulären Ödematisierung unter Anwendung der CVVH und vice versa in den KT-Gruppen festzustellen. Eine starke Ödematisierung der Leberzellen wird als negativ, in Form eines frühen Zellschadens gewertet, wobei die Ausprägung in unseren Präparaten eher gering bis moderat war. Zudem führt die Volumenzunahme der Hepatozyten genau wie eine Flüssigkeitsakkumulation in den Dissé-Räumen zu einer Komprimierung der Lebersinusoide, mit veränderter mikrozirkulatorischer Situation in den Sinusoiden. Insgesamt lagen erwartungsgemäß keine klinisch relevanten Veränderungen nach dem mehrstündigen Protokoll vor.

6.2.3 Leukozyteninfiltration

Die Leukozyteninfiltration ist ein relevanter Parameter für die Biokompatibilität eines extrakorporalen Systems. Aufgrund der Kürze der Exposition und der erwartungsgemäß kaum entwickelten zellulären Schädigungsmarker lag auch die Leukozyteninfiltration auf einem sehr geringen Niveau.

Die Leukozytenzahlen im Blut (Tab. 12) zeigten, mit Ausnahme der HES130 CVVH-Gruppe mit sehr hohen Startwerten, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Ausgangswerten der verschiedenen Infusionsgruppen. Der anfänglich schon signifikante Unterschied zwischen HES130-Kontrolle und HES130-CVVH zog sich vom Ausgangswert bis zum Versuchsende ohne signifikante Veränderung der Differenz. Insgesamt stiegen in allen Tieren erwartungsgemäß mit der Anästhesiesituation die Leukozyten über die Zeit tendenziell an. Dennoch waren die Anstiege nicht signifikant, was auch an der insgesamt sehr individuellen Höhe der Ausgangswerte lag sowie den volumen- und damit dilutionsbedingten Effekten, was an dem gegenläufig, tendenziellen bis signifikanten Abfall der Hämoglobinwerte (hier nicht gezeigt) erkenntlich war.

Tab. 12: Leukozytenzahlen im Blut

Darstellung als Median (Minimum, Maximum), BSnat = native Baseline (Messzeitpunkt 1) vor gruppenspezifischer Infusion und Anschluss an CVVH in den entsprechenden Gruppen, VE = Versuchsende (Messzeitpunkt 5), orange unterlegte Felder zeigen Signifikanzen gleicher Messzeitpunkte, zwischen Kontrolle und CVVH $P < 0,05$.

Leukozyten (G/L)		Kontrolle		CVVH	
		BSnat	VE	BSnat	VE
NaCl	Median	18,80	22,90	19,65	22,1
	Minimum	15,00	14,40	16,9	17,2
	Maximum	25,85	30,20	22,3	25,3
HES130	Median	16,10	18,35	22,05	25,25
	Minimum	12,90	17,30	17,90	17,50
	Maximum	21,50	20,10	27,50	28,80
HES200	Median	16,55	20,10	15,80	17,15
	Minimum	9,74	10,20	12,60	13,20
	Maximum	24,60	22,50	27,10	27,30
ALB	Median	20,40	20,90	18,10	19,80
	Minimum	17,20	16,80	11,30	12,70
	Maximum	24,60	28,40	23,90	24,00
GEL	Median	18,35	17,55	17,80	19,20
	Minimum	10,10	14,60	10,50	8,47
	Maximum	27,00	21,10	25,90	26,50

Histologisch zeigten die Gruppen NaCl, ALB und GEL unter der CVVH, im Vergleich zu den korrespondierenden KT-Gruppen eine tendenziell bis signifikant größere Leukozyteninfiltration, während beide HES-Gruppen ein gegensätzliches Verhalten mit einer signifikant geringeren Leukozytenzahl unter der CVVH erkennen ließen (Abb. 49). Allerdings lagen bei den HES130 Kontrolltieren bereits höhere Leukozytenwerte im Blut vor als in ihrer CVVH-Gruppe (Tab. 12).

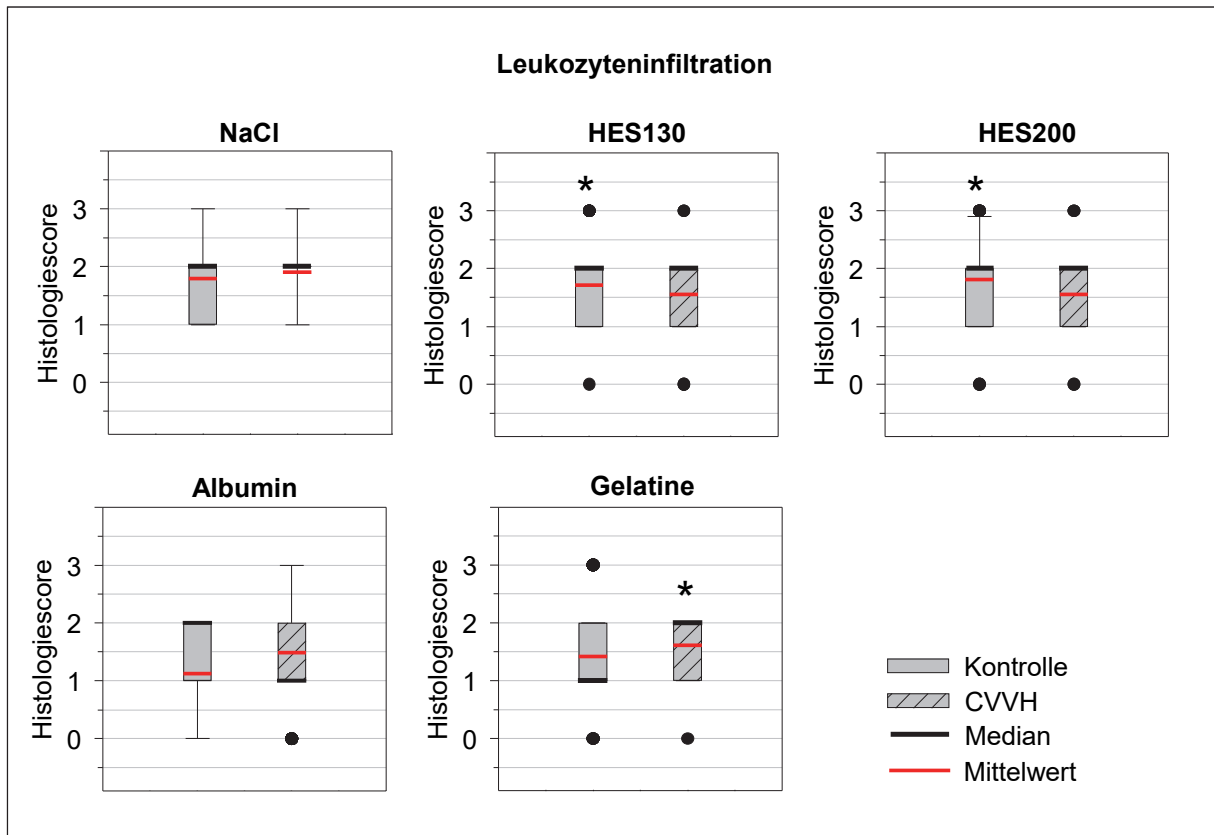


Abb. 49: Leukozyteninfiltration. Vergleich von Kontrolle und CVVH.

Die Y-Achse zeigt histologische Scorepunkte: 0 = 0-20 Leukozyten/20er Gesichtsfeld, 1 = 21-40 Leukozyten/20er Gesichtsfeld, 2 = 41-80 Leukozyten/20er Gesichtsfeld, 3 = >80 Leukozyten/20er Gesichtsfeld.

Darstellung als Boxplots: Median (—), Mittelwert (—), Box mit Quartilwerten von 25% und 75%, Minimum (⊥), Maximum (⊤), Ausreißer (•).

* = signifikanter Unterschied zwischen Kontrolle und CVVH, $P < 0,05$.

Unter den KT-Gruppen wiesen, wie in Abb. 50 ersichtlich, die Gruppen ALB und GEL die signifikant geringste Leukozyteninfiltration auf. Unter der CVVH zeigte die NaCl-Gruppe die signifikant höchste Leukozyteninfiltration aller CVVH-Gruppen.

Insgesamt ergab sich auch hier wieder kein dominantes Bild für einen Kolloidtyp oder aber die zusätzliche Exposition einer CVVH. Eine mögliche Korrelation zwischen zirkulierenden Leukozyten und dem Ausmaß der Zellinfiltration kann nicht erkannt werden.

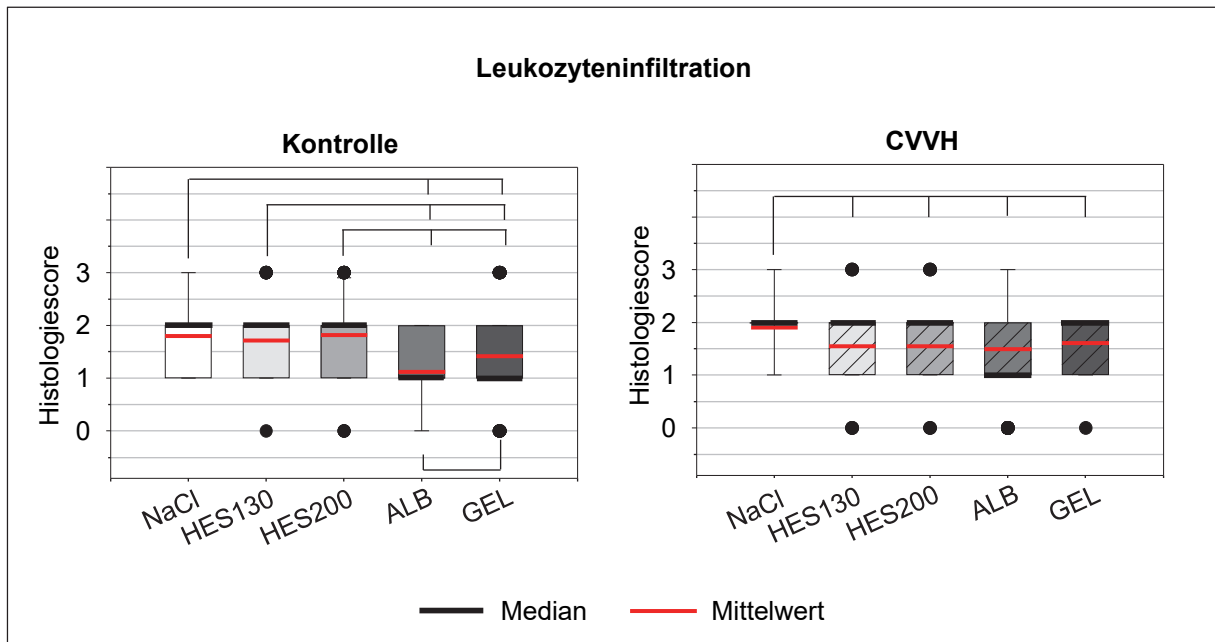


Abb. 50: Leukozyteninfiltration. Vergleich der Infusionsgruppen innerhalb der Kontroll- bzw. CVVH-Gruppen. Kontrolle links, CVVH rechts.

Die X-Achse zeigt die Infusionsgruppen.

Die Y-Achse zeigt histologische Scorepunkte: 0 = 0-20 Leukozyten/20er Gesichtsfeld, 1 = 21-40 Leukozyten/20er Gesichtsfeld, 2 = 41-80 Leukozyten/20er Gesichtsfeld, 3 = >81 Leukozyten/20er Gesichtsfeld.

Darstellung als Boxplots: Median (—), Mittelwert (—), Box mit Quartilwerten von 25% und 75%, Minimum (⊥), Maximum (⊤), Ausreißer (•).

Die Klammern zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Infusionsgruppen, $P < 0,05$.

6.3 Ergebnisse Histologie versus Blutchemie

Dieser Abschnitt befasst sich mit der Gegenüberstellung der retrospektiv histologischen Scoregruppen (0-3) unabhängig vom Volumenersatzmittel. Hierbei wurden nur ausgewählte blutchemische Parameter bewertet.

Es erfolgte die Einteilung der histologischen Parameter in zwei Themen:

1. Parameter, die Hinweise auf die Mikrozirkulation in der Leber geben können (Ödematisierung der Portalfelder, sinusoidaler Blutstau und Erweiterung der Dissé-Räume) sowie deren Gegenüberstellung zu blutchemischen Parametern, die im Kontext mit einer möglichen Beeinflussung der Hämodynamik/Hämorrheologie durch einen Volumeneffekt einhergehen (Albumin, Protein, KOD).
2. Parameter, die Hinweise auf eine zelluläre Schädigung geben (hepatozelluläre Vakuolisierung und Ödematisierung) gegenüber der Enzymliberation (AST, ALT LDH) im Blut. Die entsprechenden Statistiktabelle finden sich im Anhang.

Bei der Neugruppierung der Versuchstiere nach den histologischen Scorewerten für die verschiedenen Parameter, unabhängig von der Art des verwendeten Volumenersatzmittels, jedoch mit der Unterteilung in Kontroll- und CVVH-Tiere, ergaben sich für die einzelnen Parameter teils stark schwankende Gruppengrößen für einzelne Scorewerte (0-3). Hierbei entstanden immer wieder Scoregruppen, die nur ein oder zwei Tiere umfassten. Eine starke Varianz der Stichprobengrößen in den Gruppen kann jedoch dazu führen, dass ein deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen nicht als signifikant nachgewiesen werden kann. In unserem Versuch erbrachte die statistische Auswertung, unter Einbeziehung aller Gruppen für einen Parameter, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. In einem zweiten Schritt wurden daher Tiergruppen mit weniger als drei Tieren von der statistischen Auswertung ausgeschlossen, und es konnten so intergruppenspezifische, signifikante Unterschiede für die untersuchten Parameter detektiert werden. In den folgenden grafischen Darstellungen erfolgt dennoch die Abbildung aller Scoregruppen unter Angabe der hierin enthaltenen Tierzahlen.

Für eine umfassendere Übersicht über das Verhalten der einzelnen Scoregruppen eines Parameters zueinander, wurden immer alle drei Leberläppchenbereiche (periportal, intermediär, zentrolobulär) grafisch dargestellt. Die Gruppengrößen gleicher Scorewerte für einen Parameter variieren in den drei Leberläppchenbereichen, da die Versuchstiere mitunter in den unterschiedlichen Leberläppchenbereichen verschiedene Scorewerte erreichten.

6.3.1 Histologische Parameter der Mikrozirkulation in der Leber versus Protein, Albumin und KOD

Die KT- und die CVVH-Gruppen zeigten tendenziell, dass eine höhere Albumin-Konzentration im Blut sowie ein hoher KOD mit einer geringeren Ödematisierung der Portalfelder einherging, wobei sich lediglich in der CVVH-Gruppe zum Messzeitpunkt 1 eine statistisch signifikante Differenz zwischen histologischer Scoregruppe 0 und 1 ergab, was darauf hinweist, dass vor allem Tiere mit initial schon höheren Albuminwerten eine stabilere Situation bzgl. einem extravasalen Flüssigkeitsshift aufweisen (Abb. 51). Insgesamt deutet sich damit an, dass in unserem Protokoll die Ödematisierung im Portalbereich eher in Zusammenhang mit der intravasalen Flüssigkeitsbindungskapazität versus der Bindungskapazität im Gewebe steht als mit einer zirkulatorischen Beeinflussung.

Gleiches gilt in Übereinstimmung für den Vergleich der Albumin-Konzentration im Blut sowie des KOD mit den histologischen Scoregruppen für die Erweiterung der Dissé-Räume. Hohe Albuminwerte bzw. KOD-Werte waren in den CVVH-Gruppen tendenziell bis signifikant mit einer geringeren Erweiterung der Dissé-Räume über die verschiedenen Leberläppchenzonen assoziiert (Abb. 52 und Abb. 53).

Signifikante Unterschiede zwischen den Scoregruppen in Bezug auf die Serumprotein-Konzentration ergaben sich weder für die Ödematisierung der Portalfelder noch für die Erweiterung der Dissé-Räume.

Bei Betrachtung der Scoregruppen für den sinusoidalen Blutstau fanden sich für alle drei untersuchten Blutchemieparameter keine statistisch signifikanten Differenzen.

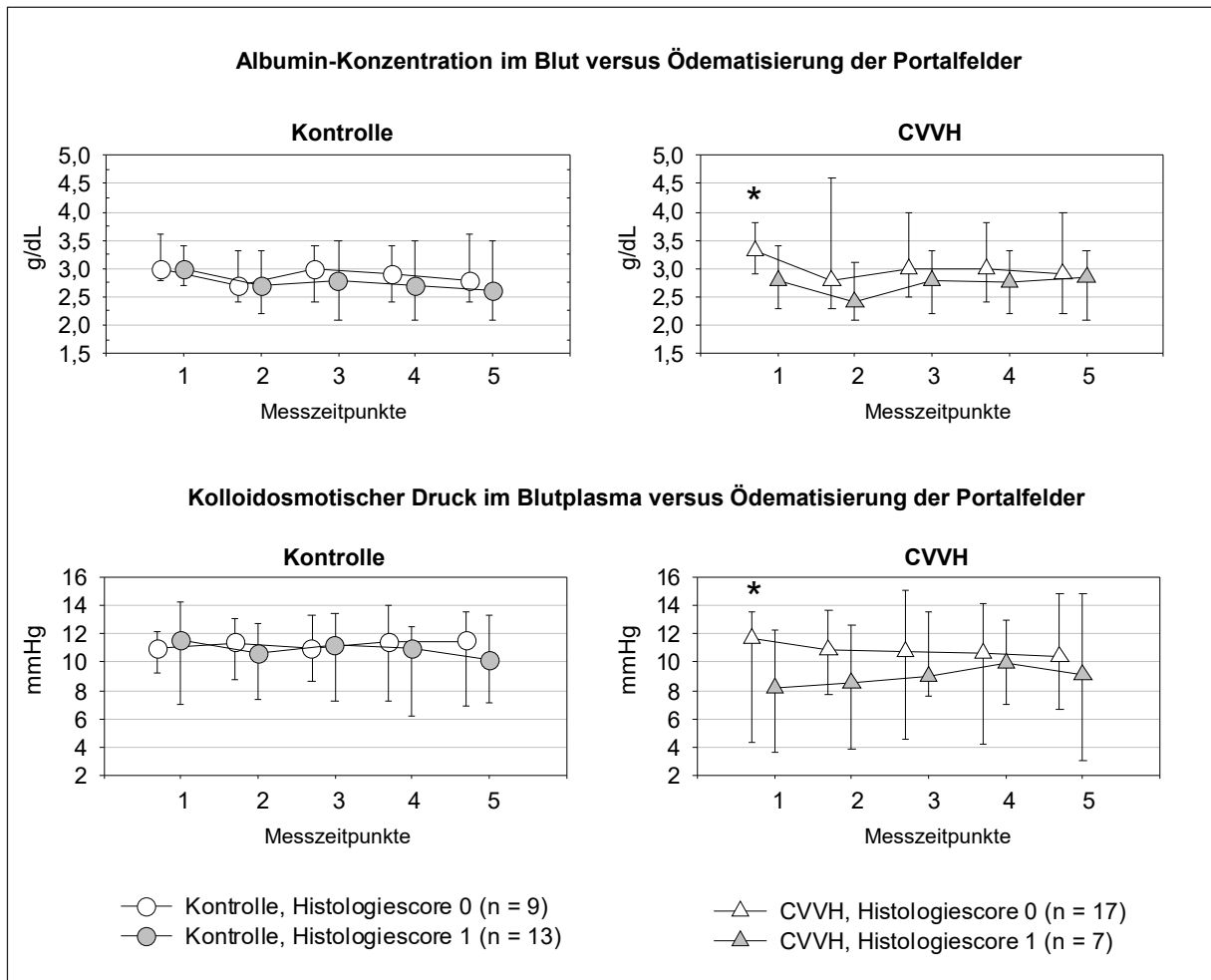


Abb. 51: Zeitlicher Verlauf der Albumin-Konzentration (g/dL) im Blut (oben) und des Kolloidosmotischen Drucks (mmHg) im Blutplasma (unten) von Kontrolltieren (links) und CVVH-Tieren (rechts). Vergleich der histologischen Scoregruppen für die Ödematisierung der Portalfelder.

Darstellung als Verlaufsdigramme mit Median (○/△), Minimum (⊥), Maximum (⊥). Die X-Achse zeigt die fünf Messzeitpunkte: 1 = BSnat (vor gruppenspezifischer Infusion und Anschluss an die CVVH), 2 = BSsys (nach gruppenspezifischer Bolusinfusion und Anschluss an die CVVH), 3 = ZM (nach 4 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 4 = ZBS (nach 4,5 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 5 = VE (nach 2 h Hämofiltration, offener Modus/Versuchsende). * = Signifikanz gleicher Messzeitpunkte zur Scoregruppe 1, $P < 0,05$

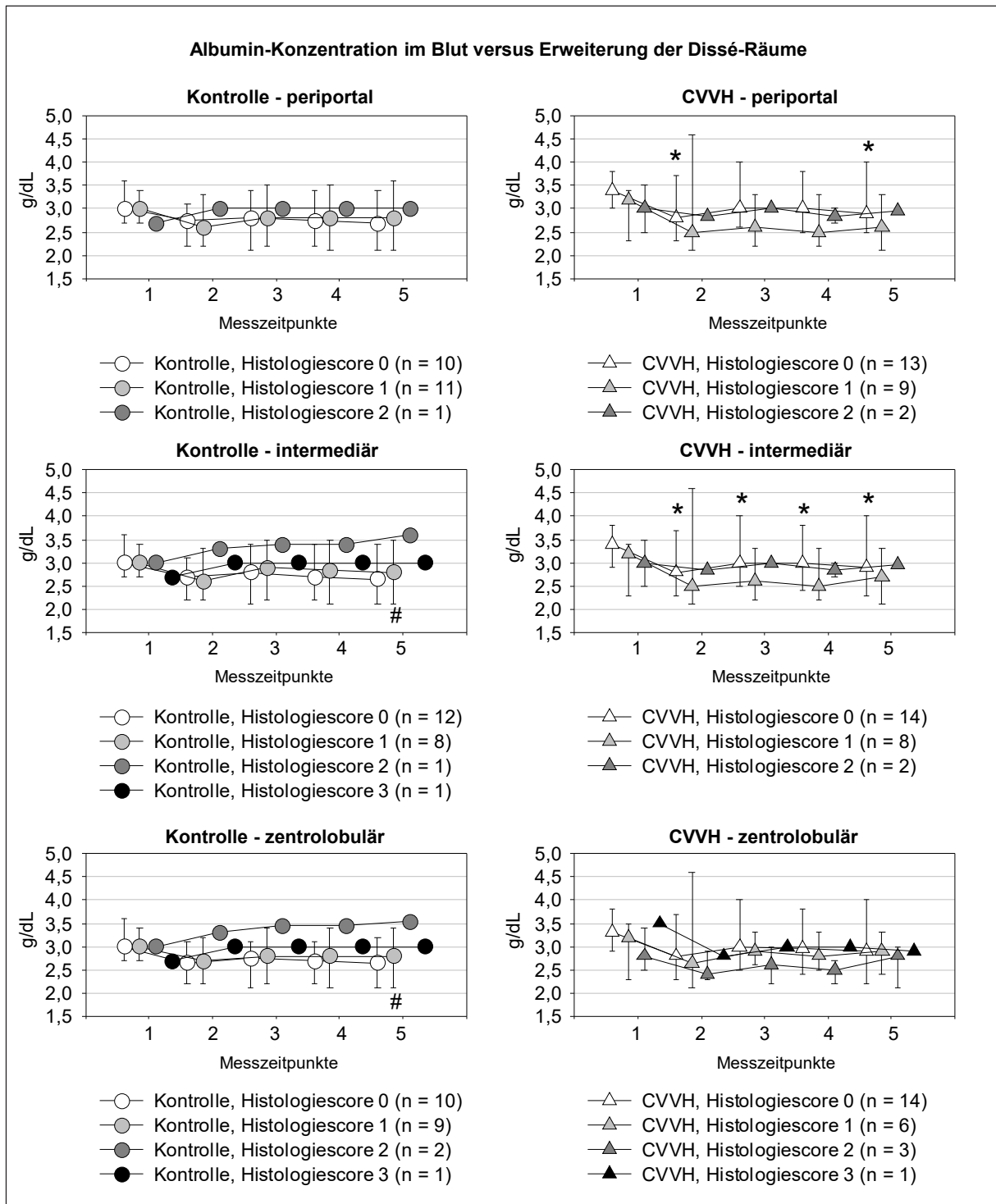


Abb. 52: Zeitlicher Verlauf der Albumin-Konzentration (g/dL) im Blut von Kontrolltieren (links) und CVVH-Tieren (rechts). Vergleich der histologischen Scoregruppen für die Erweiterung der Dissé-Räume aller drei Leberläppchenbereiche (periportal, intermediär, zentrolobulär).

Darstellung als Verlaufsdigramme mit Median (○/△), Minimum (⊥), Maximum (⊥). Die X-Achse zeigt die fünf Messzeitpunkte: 1 = BSnat (vor gruppenspezifischer Infusion und Anschluss an die CVVH), 2 = BSsys (nach gruppenspezifischer Bolusinfusion und Anschluss an die CVVH), 3 = ZM (nach 4 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 4 = ZBS (nach 4,5 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 5 = VE (nach 2 h Hämofiltration, offener Modus/Versuchsende).

= Signifikanz gleicher Messzeitpunkte zur Scoregruppe 0, * = Signifikanz gleicher Messzeitpunkte zur Scoregruppe 1, $P < 0,05$.

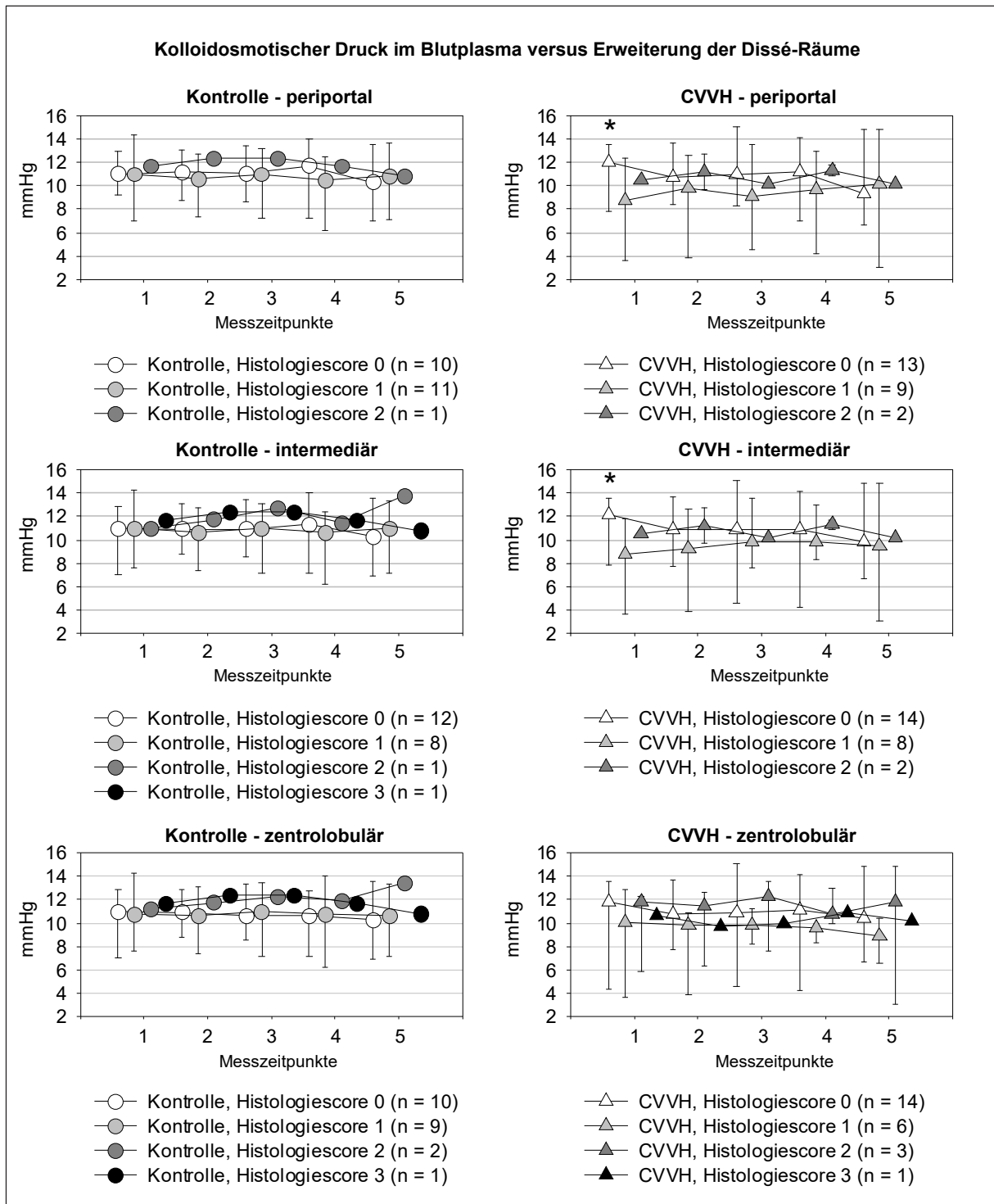


Abb. 53. Zeitlicher Verlauf des kolloidosmotischen Druckes (mmHg) im Blutplasma von Kontrolltieren (links) und CVVH-Tieren (rechts). Vergleich der histologischen Scoregruppen für die Erweiterung der Dissé-Räume aller drei Leberläppchenbereiche (periportal, intermediär, zentrolobulär).

Darstellung als Verlaufsdigramme mit Median (○/△), Minimum (⊥), Maximum (⊤). Die X-Achse zeigt die fünf Messzeitpunkte: 1 = BSnat (vor gruppenspezifischer Infusion und Anschluss an die CVVH), 2 = BSsys (nach gruppenspezifischer Bolusinfusion und Anschluss an die CVVH), 3 = ZM (nach 4 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 4 = ZBS (nach 4,5 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 5 = VE (nach 2 h Hämofiltration, offener Modus/Versuchsende).

* = Signifikanz gleicher Messzeitpunkte zur Scoregruppe 1, $P < 0,05$.

6.3.2 Histologische Parameter für eine mögliche hepatozelluläre Schädigung versus Enzymliberation von AST, ALT, LDH

Die histologischen Parameter Vakuolisierung und Ödematisierung können in den hier vorliegenden geringen bis moderaten Ausmaßen sowohl auf eine rein erhöhte metabolische Aktivität über eine beginnende zelluläre Schädigung oder auch auf eine Kolloideinspeicherung hinweisen. In der Gegenüberstellung zur Enzymliberation sollte überprüft werden, ob eine mögliche Korrelation vorliegt und damit eine Eingrenzung der möglichen zellulären Prozesse möglich ist.

Die Korrelation von hepatozellulärer Vakuolisierung und AST-Liberation sowie hepatozellulärer Ödematisierung und Freisetzung von ALT und LDH zeigte primär bei den CVVH-Tieren in allen drei Leberläppchenzonen, dass höhere Enzymwerte tendenziell bis signifikant mit einem höheren histologischen Score assoziiert waren. Dies sind Hinweise auf eine mit einer Schädigung einhergehenden Situation. Angesichts der bereits zur Baseline höheren Werte, die dann konstant weiter höher lagen, ist unklar, ob einzelne Tiere mit einer minimalen Vorschädigung hier für das Ergebnis ausschlaggebend sind (Abb. 55-Abb. 57Abb. 59).

Weiterhin fand sich bei der AST-Konzentration im Blut in Korrelation zur hepatozellulären Ödematisierung ein divergentes Verhalten. Hier waren höhere Enzymwerte, tendenziell bis signifikant mit einem geringeren histologischen Score verknüpft (Abb. 58 und Abb. 59).

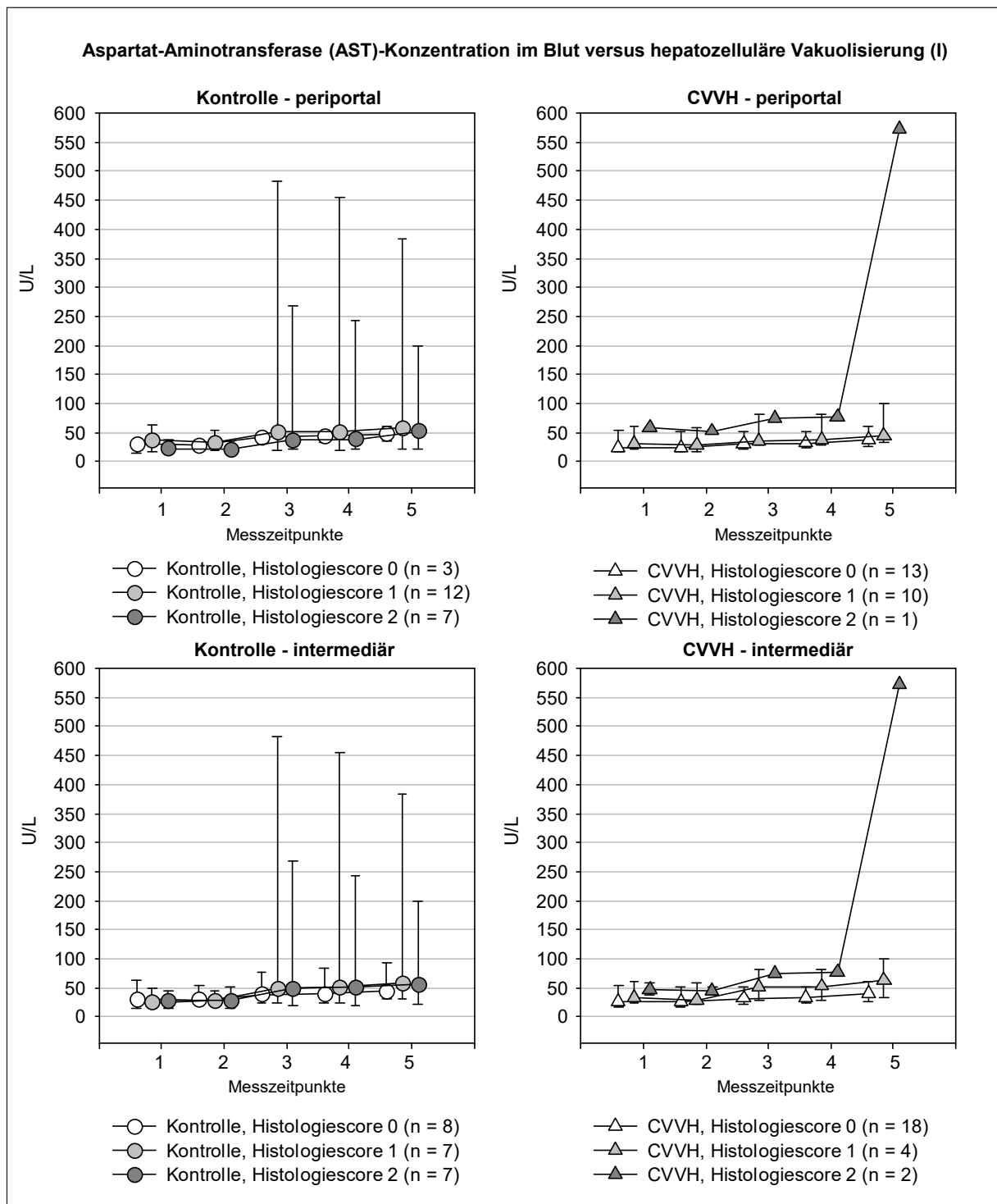


Abb. 54: Zeitlicher Verlauf der AST-Konzentration (U/L) im Blut von Kontrolltieren (links) und CVVH-Tieren (rechts). Vergleich der histologischen Scoregruppen für die hepatozelluläre Vakuolisierung im intermediären und zentrolobulären Leberläppchenbereich.

Darstellung als Verlaufsdigramme mit Median (○/△), Minimum (⊥), Maximum (┴). Die X-Achse zeigt die fünf Messzeitpunkte: 1 = BSnat (vor gruppenspezifischer Infusion und Anschluss an die CVVH), 2 = BSsys (nach gruppenspezifischer Bolusinfusion und Anschluss an die CVVH), 3 = ZM (nach 4 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 4 = ZBS (nach 4,5 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 5 = VE (nach 2 h Hämofiltration, offener Modus/Versuchsende).

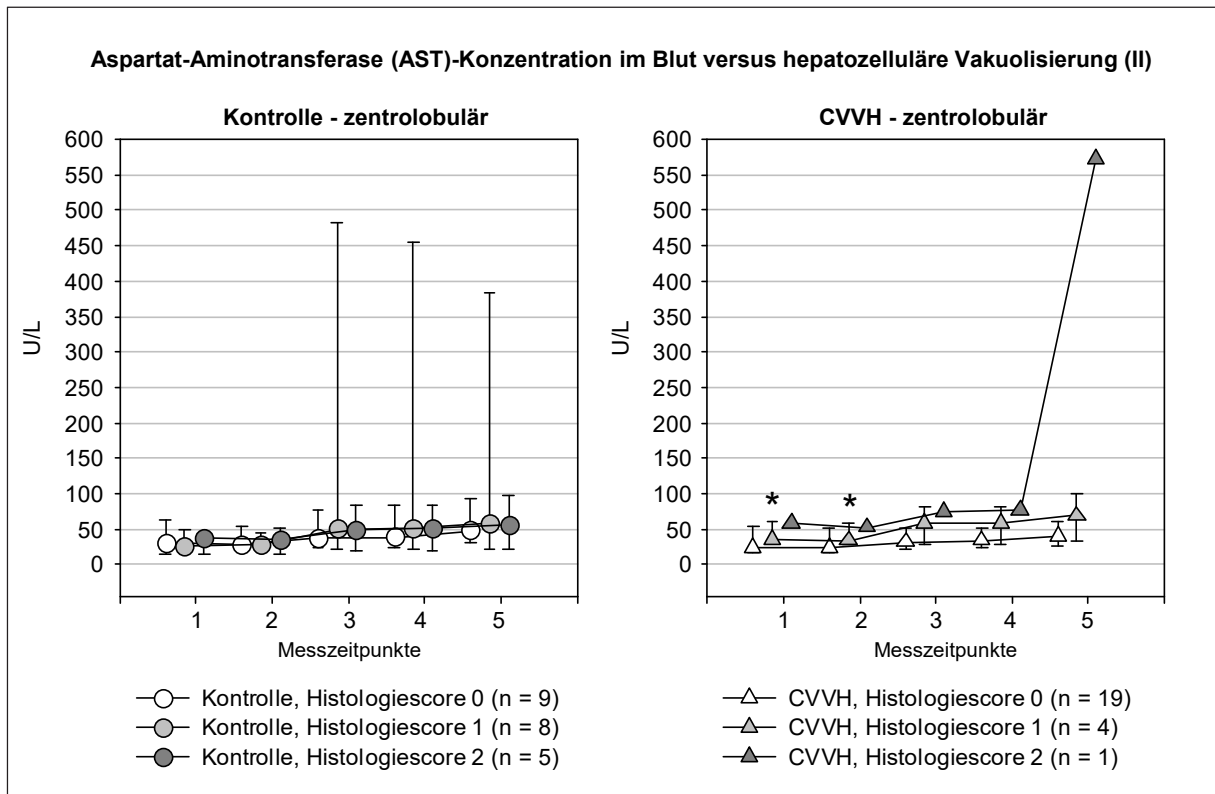


Abb. 55: Zeitlicher Verlauf der AST-Konzentration (U/L) im Blut von Kontrolltieren (links) und CVVH-Tieren (rechts). Vergleich der histologischen Scoregruppen für die hepatozelluläre Vakuolisierung im zentrolobulären Leberläppchenbereich.

Darstellung als Verlaufsdiagramme mit Median (○/△), Minimum (⊥), Maximum (⊥). Die X-Achse zeigt die fünf Messzeitpunkte: 1 = BSnat (vor gruppenspezifischer Infusion und Anschluss an die CVVH), 2 = BSSys (nach gruppenspezifischer Bolusinfusion und Anschluss an die CVVH), 3 = ZM (nach 4 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 4 = ZBS (nach 4,5 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 5 = VE (nach 2 h Hämofiltration, offener Modus/Versuchsende).

* = Signifikanz gleicher Messzeitpunkte zur Scoregruppe 0, $P < 0,05$.

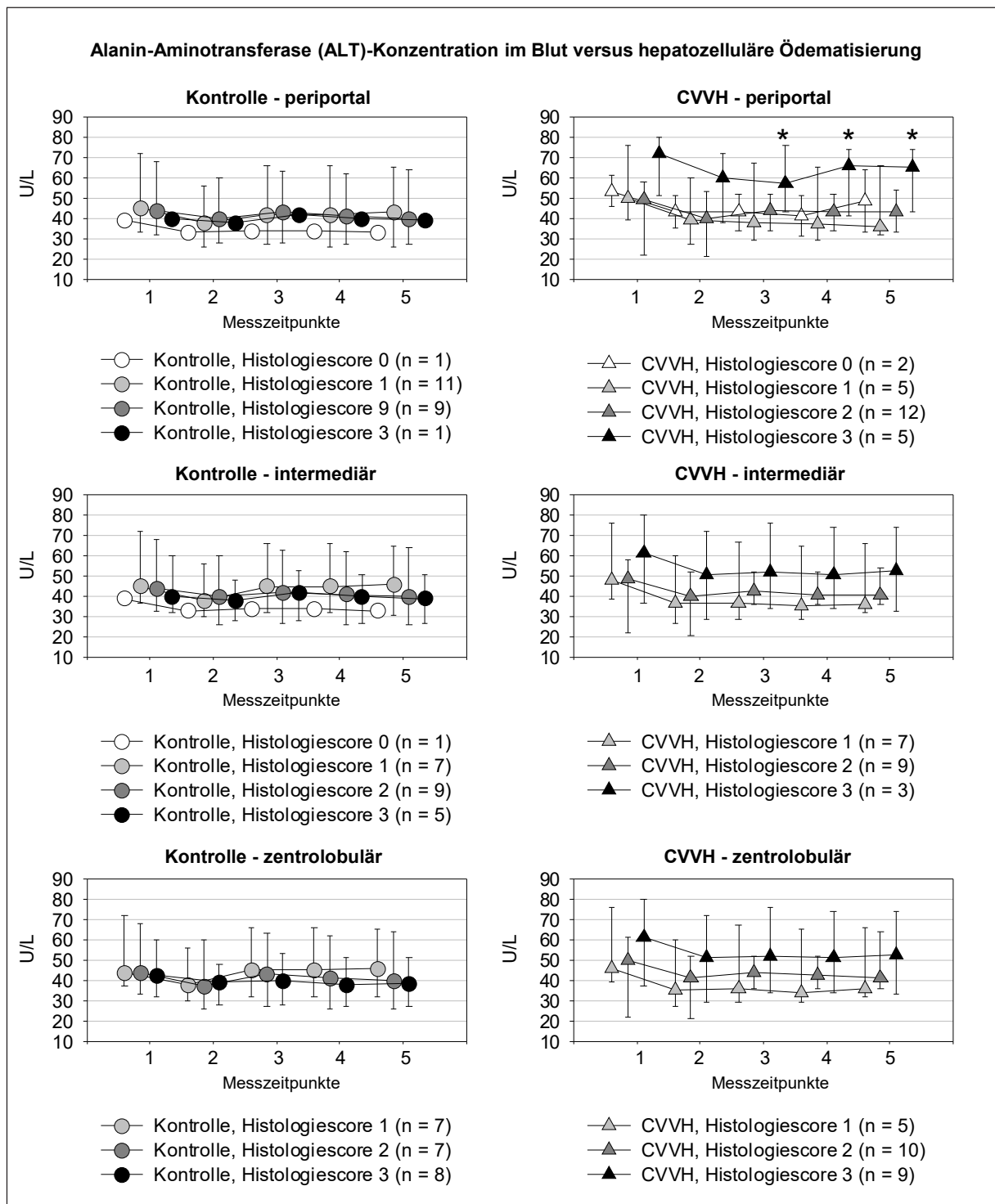


Abb. 56: Zeitlicher Verlauf der ALT-Konzentration (U/L) im Blut von Kontrolltieren (links) und CVVH-Tieren (rechts). Vergleich der histologischen Scoregruppen für die hepatozelluläre Ödematisierung aller drei Leberläppchenbereiche (periportal, intermediär, zentrolobulär).

Darstellung als Verlaufsdigramme mit Median (○/△), Minimum (⊥), Maximum (⊤). Die X-Achse zeigt die fünf Messzeitpunkte: 1 = BSnat (vor gruppenspezifischer Infusion und Anschluss an die CVVH), 2 = BSsys (nach gruppenspezifischer Bolusinfusion und Anschluss an die CVVH), 3 = ZM (nach 4 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 4 = ZBS (nach 4,5 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 5 = VE (nach 2 h Hämofiltration, offener Modus/Versuchsende).

* = Signifikanz gleicher Messzeitpunkte zur Scoregruppe 1, $P < 0,05$.

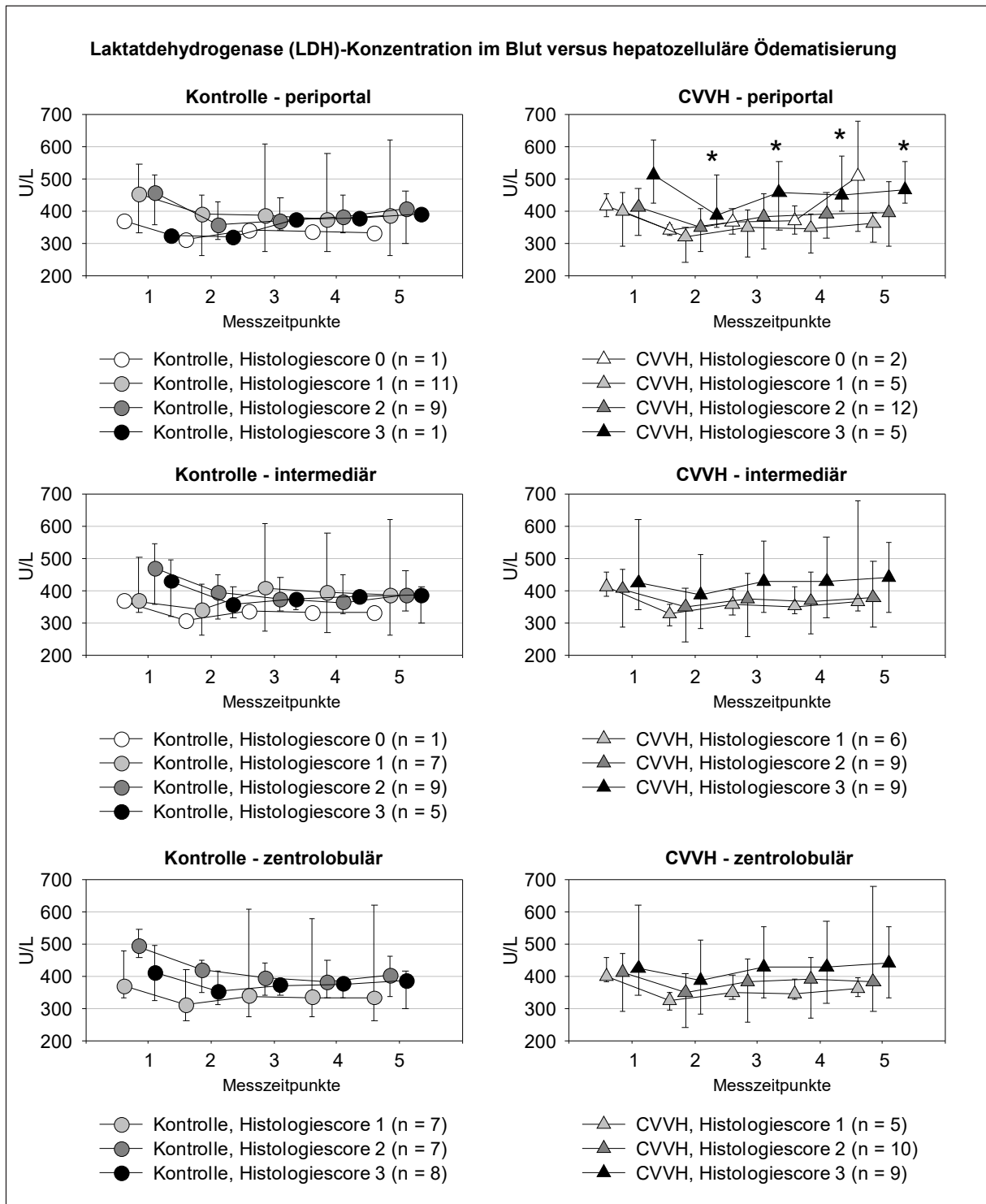


Abb. 57: Zeitlicher Verlauf der LDH-Konzentration (U/L) im Blut von Kontrolltieren (links) und CVVH-Tieren (rechts). Vergleich der histologischen Scoregruppen für die hepatozelluläre Ödematisierung aller drei Leberläppchenbereiche (periportal, intermediär, zentrolobulär).

Darstellung als Verlaufsdigramme mit Median (○/△), Minimum (⊥), Maximum (⊥). Die X-Achse zeigt die fünf Messzeitpunkte: 1 = BSnat (vor gruppenspezifischer Infusion und Anschluss an die CVVH), 2 = BSsys (nach gruppenspezifischer Bolusinfusion und Anschluss an die CVVH), 3 = ZM (nach 4 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 4 = ZBS (nach 4,5 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 5 = VE (nach 2 h Hämofiltration, offener Modus/Versuchsende).

* = Signifikanz gleicher Messzeitpunkte zur Scoregruppe 1, $P < 0,05$.

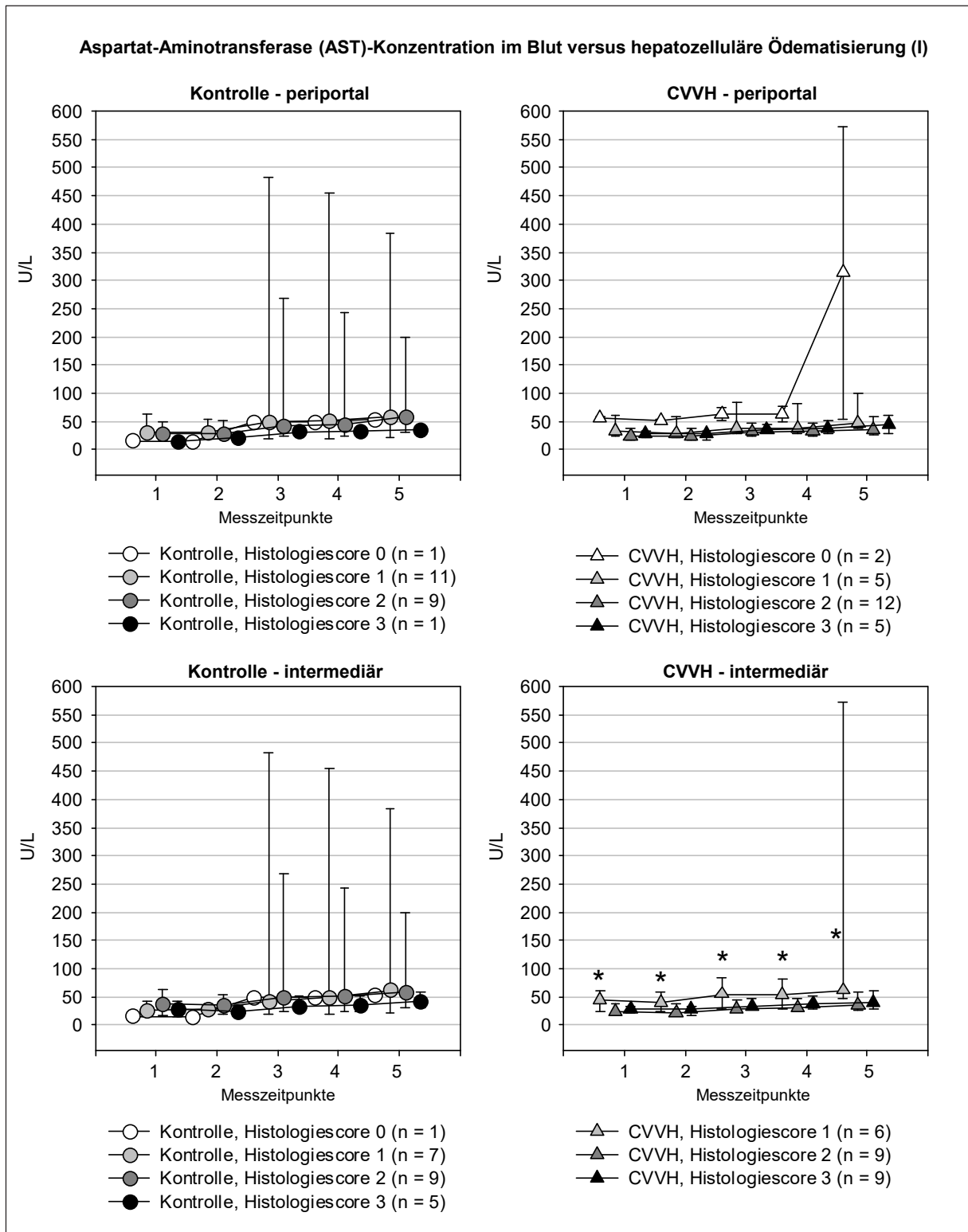


Abb. 58: Zeitlicher Verlauf der AST-Konzentration (U/L) im Blut von Kontrolltieren (links) und CVVH-Tieren (rechts). Vergleich der histologischen Scoregruppen für die hepatozelluläre Ödematisierung im periportal und intermediären Leberläppchenbereich.

Darstellung als Verlaufsdiagramme mit Median (○/△), Minimum (⊥), Maximum (⊥). Die X-Achse zeigt die fünf Messzeitpunkte: 1 = BSnat (vor gruppenspezifischer Infusion und Anschluss an die CVVH), 2 = BSsys (nach gruppenspezifischer Bolusinfusion und Anschluss an die CVVH), 3 = ZM (nach 4 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 4 = ZBS (nach 4,5 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 5 = VE (nach 2 h Hämofiltration, offener Modus/Versuchsende).

* = Signifikanz gleicher Messzeitpunkte zur Scoregruppe 2, $P < 0,05$.

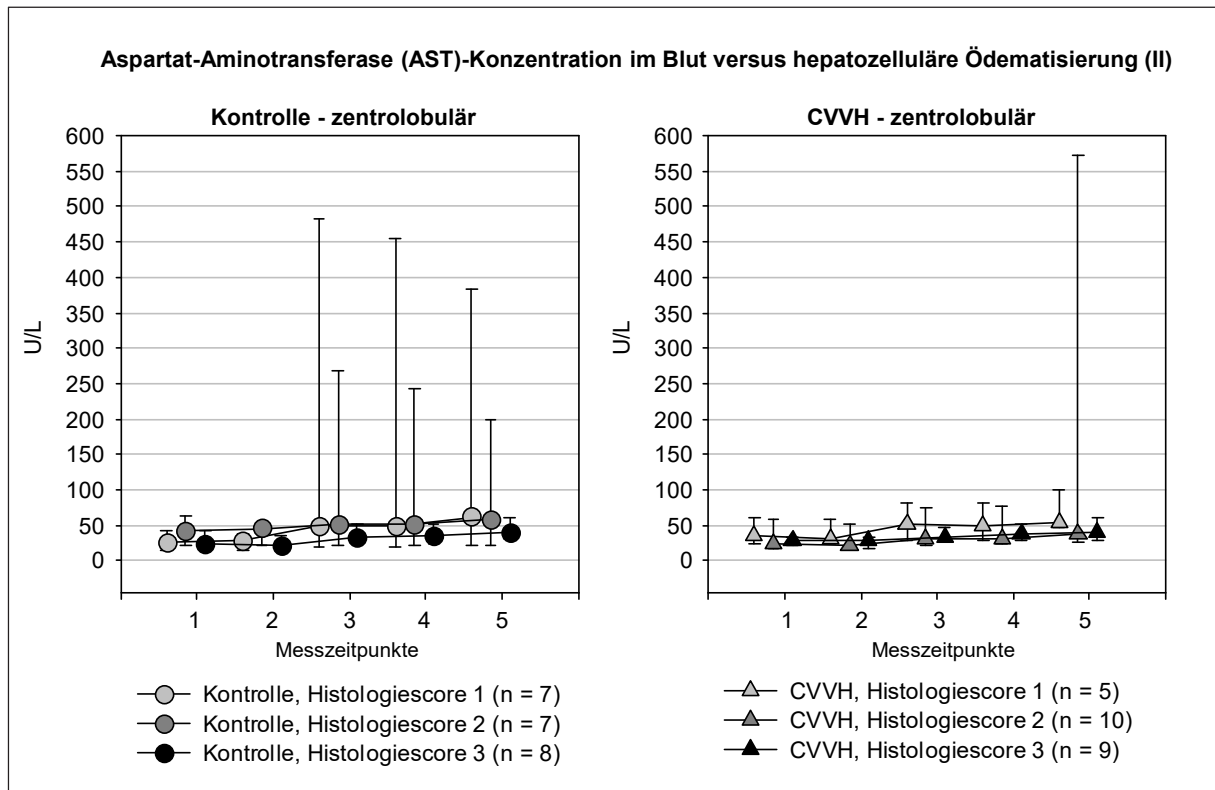


Abb. 59: Zeitlicher Verlauf der AST-Konzentration (U/L) im Blut von Kontrolltieren (links) und CVVH-Tieren (rechts). Vergleich der histologischen Scoregruppen für die hepatozelluläre Ödematisierung im zentrolobulären Leberläppchenbereich.

Darstellung als Verlaufsdigramme mit Median (○/△), Minimum (⊥), Maximum (⊥). Die X-Achse zeigt die fünf Messzeitpunkte: 1 = BSnat (vor gruppenspezifischer Infusion und Anschluss an die CVVH), 2 = BSSys (nach gruppenspezifischer Bolusinfusion und Anschluss an die CVVH), 3 = ZM (nach 4 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 4 = ZBS (nach 4,5 h Hämofiltration, rezirkulierender Modus), 5 = VE (nach 2 h Hämofiltration, offener Modus/Versuchsende).

7 DISKUSSION

Kritisch kranke Patienten werden einer Summe verschiedenster Therapiebestandteile unterzogen. Neben Medikamenten kommen Infusionslösungen (kristalloide, kolloidale), enterale sowie parenterale Ernährungslösungen, organunterstützende Systeme wie Beatmung, Herzschrittmacher, Nierenersatz, Plasmapherese und im *high-end* Bereich unterschiedliche Leber- oder Herzunterstützungssysteme und/oder extrakorporale Oxygenierung und CO₂-Elimination hinzu. Weltweit erfolgen große Klinikstudien zu Inzidenz und Outcome einzelner Therapiebestandteile ohne auf deren direkte Interaktion zu achten. In aller Regel finden sich zu allen Therapiebestandteilen kontroverse Ergebnisse. Retrospektive Analysen und Metastudien versuchen unabhängige Risikofaktoren zu identifizieren. Allerdings stellen Multimorbidität und Unterschiede bei Ein- und Ausschlusskriterien für die Patienten sowie ethikassoziierte Begrenzungen des Studiendesigns am Ende in der wissenschaftlichen Diskussion unüberwindbare Hindernisse bzgl. einer eindeutigen Aussagekraft der Daten dar. Auch Unterschiede in den begleitenden „Basistherapien“ der intensivmedizinischen Einrichtungen steigern die Variablen. Bisher fast vollständig außer Acht gelassen wurden die interaktiven Einflüsse auf die Biokompatibilität und Systemfunktion von intravenös verabreichten Substraten und Lösungen und der Biokompatibilität eines oder mehrerer extrakorporaler Organunterstützungssysteme wie Beatmung und Hämofiltration. Entsprechend dient der umfangreiche Literaturteil dem Ziel die Komplexität der zusammenkommenden Teilaspekte darzustellen, ausreichend Grundlageninformationen zu geben und den roten Faden zwischen den Therapiebestandteilen zu ziehen.

Die beschriebene Studie geht unter Verwendung eines gesunden Schweinemodells auf diese Wissenslücke ein und bearbeitet eine intensivmedizinische häufige Kombination von Analgosedierung, Beatmung und Volumensupport mit verschiedenen Infusionslösungen, mit der zusätzlichen Exposition einer kontinuierlichen venovenösen Hämofiltration mit besonderem Hinblick auf Veränderungen der klinischen Blutchemie sowie der Histopathologie der Leber.

7.1 Diskussion der Ergebnisse

7.2 Plasmahomöostase

7.2.1 Phosphat und Calcium

Der über den gesamten Versuchszeitraum, kontinuierliche Anstieg von Phosphat in allen KT-Gruppen und während der rezirkulierenden Hämofiltration in allen CVVH-Gruppen, ging mit

einem stetigen Abfall der Calcium-Konzentration einher. Damit deutet sich ein Effekt der Basismethodik an. Möglicherweise führten hier Anästhesie und Beatmung zu einer veränderten Stoffwechselaktivität mit Freisetzung von Phosphaten aus den Zellen und im Sinne der Phosphat-Calcium-Homöostase zu sinkenden Calciumspiegeln (Kraft 2015).

7.2.2 Chlorid, Kalium, Natrium

Die Tiere, die mit NaCl, HES130 und HES200 infundiert wurden, zeigten sowohl in den KT- als auch in den CVVH-Gruppen tendenziell höhere, teils über dem physiologischen Referenzbereich liegende Chlorid-Konzentrationen, im Vergleich zu den mit ALB und GEL substituierten Tieren. Dies ist einerseits mit dem höheren Chloridgehalt der drei Volumenersatzmittel von 154 mmol/L, im Vergleich zu einem Chloridgehalt von 120 mmol/L für GEL und maximal 125 mmol/L für ALB erklärbar (siehe auch Tab. 1, Kapitel 4.1), andererseits könnte auch neben dem Kolloideffekt der proteinbasierten Infusionslösungen (ALB, GEL) ein aktiver Regulationsmechanismus in Bezug auf den Säure-Basen-Haushalt bestehen, wobei ALB und GEL als organische Anionen-Quelle dienen und damit eine stabilere Plasmahomöostase für das anorganische Anion Chlorid ermöglichen (Esche et al. 2008).

Der zeitgleiche Anstieg der Kalium-Konzentration, trotz kontinuierlicher Diurese der Versuchstiere (Unger et al. 2006a) wäre zudem im Sinne einer hyperchlorämisch bedingten Steigerung saurer Äquivalente im Organismus nachvollziehbar. Dieser Effekt ist bei der Infusion von NaCl in der klinischen Anwendung (Reid et al. 2003; Scheingraber et al. 1999) und auch im Tierexperiment an septischen Ratten (Kellum 2002) beschrieben. Das dahinterstehende Grundprinzip ist die Elektroneutralität, die Summe der positiven Ladungen im Plasma muss der Summe der negativen Ladungen entsprechen (Stewart 1983). Durch die stete Zufuhr von Chlorid, steigt die Anzahl der negativ geladenen Teilchen im Blutplasma, dies führt zu einer vermehrten Ausscheidung von Bikarbonat und damit zur Entstehung einer hyperchlorämischen Azidose. Des Weiteren führt die Azidose zur Hemmung der Na⁺/K⁺-ATPase und des Na⁺-K⁺-2Cl⁻-Cotransporters in der Niere, was letztlich eine Verschiebung von Kaliumionen von intra- nach extrazellulär, eine geringere renale Kaliumausscheidung sowie einen Kaliumanstieg im Blutplasma bedeutet (Gekle 2010).

Zudem enthalten die verwendeten Volumenersatzmittel, mit Ausnahme von ALB, mit 154 mmol/L auch einen relativ hohen Natriumanteil, der oberhalb der gemessenen Baseline-Messwerte (Messzeitpunkt 1) liegt, was ebenfalls den geringen Anstieg der Natrium-Konzentration nachvollziehbar macht.

Zusammenfassend fanden sich, aufgrund der Zusammensetzung der einzelnen Volumenersatzmittel, spezifische Unterschiede hinsichtlich der Chlorid-Konzentrationen. Eine CVVH-spezifische Beeinflussung lag nicht vor. Anzumerken ist jedoch, dass der Versuch an gesunden Schweinen mit intakter Nierenfunktion durchgeführt wurde. Eine langfristige

Therapie von Patienten mit einem Nierenversagen, könnte letztlich durch die Gabe von Volumenersatzmitteln mit einem höheren Chloridgehalt, zu einer klinisch relevanten Beeinflussung der Chlorid-Konzentration im Blutplasma führen (Esche et al. 2008).

7.2.3 Kreatinin und Harnstoff

Kreatinin ist ein Abbauprodukt des Muskelstoffwechsels und wird beim Gesunden vollständig renal eliminiert. Das Plasmakreatinin kann Aussagen über eine verminderte renale Clearance bei gleichbleibendem Proteinturnover geben (Black 1973). Der Wert gibt aber auch bei erhaltener Nierenfunktion, wie aus der Sportmedizin bekannt, Hinweise auf einen gesteigerten Muskelabbau (Williamson und New 2014), eine gesteigerte Muskelaktivität (Amorim et al. 2014) oder einen erhöhten Turnover durch eine hohe nutritive Proteinlast (enteral, parenteral) (Lugaresi et al. 2013). Die Kreatinin-Messungen blieben in unserem Versuch im Normbereich, dennoch stiegen die Werte nach initialer Dilution infolge der Bolusinfusion zum Messzeitpunkt 2 in allen KT-Gruppen über den gesamten Versuchsablauf und in allen CVVH-Gruppen bis zum Ende des rezirkulierenden Modus (Messzeitpunkt 4) an. Im offenen Hämodilutionsmodus, mit Verwerfen des gewonnenen Filtrates, sanken die Kreatinin-Konzentrationen, therapiebedingt zum Versuchsende (Messzeitpunkt 5) ab und unterschritten teilweise ihre korrespondierenden Ausgangsmesswerte. Da es keine Hinweise auf eine Nierenschädigung gab, ist zunächst der hämodilutorische Effekt der Bolusinfusion für den Verlauf der Kreatinin-Konzentration verantwortlich zu machen.

Die Ergebnisse signifikant geringerer Kreatinin-Messwerte in den HES-Gruppen unter der CVVH, im Vergleich zu den korrespondierenden KT-Gruppen und das gegensätzliche Verhalten der mit GEL infundierten Tiergruppen, weist zudem auf eine mögliche Interpretation der Ergebnisse im Sinne einer besseren Kreatinin-Clearance in den HES-Gruppen und einer schlechteren Clearance in der GEL-Gruppe. Hierzu passen auch die Ergebnisse von Unger et al. (2006a) bezüglich der für die Nierenfunktion beschriebenen Interaktionen der kolloidalen Volumenersatzmittel mit der zusätzlichen Anwendung einer CVVH, da die mit HES-Präparaten behandelten Tiere eine insgesamt bessere und die GEL-Gruppe eine schlechtere Diurese mit Anwendung der CVVH zeigten.

Harnstoff wird in der Leber produziert, über die Nieren ausgeschieden. Er ist wie Kreatinin ein Endprodukt des Proteinabbaus und steht durch Eliminierung von Bikarbonat-Ionen (HCO_3^-) sowie Ammonium-Ionen (NH_4^+) in Zusammenhang mit der hepatischen Regulation des Säure-Basen-Haushaltes (Häussinger et al. 1990). Bei eingeschränkter Nierenfunktion oder auch hoher nutritiver Proteinaufnahme steigt der Harnstoffspiegel im Blutplasma an (Wills und Savory 1981). Weiterhin reguliert auch der Blut-pH-Wert die Harnstoffsynthese. Mit steigendem pH-Wert im Blut steigt auch die Harnstoffsynthese und damit die Eliminierung von HCO_3^- , eine Alkalose wird verhindert (Bean und Atkinson 1984). Einer azidotischen

Stoffwechsellage wird mit einer Einsparung von HCO_3^- als Puffer durch eine geringere Harnstoffsynthese entgegengewirkt, die nun akkumulierenden NH_4^+ werden an Glutamin gebunden und so neutral zur Niere transportiert und ausgeschieden (Häusinger 1995).

Die Untersuchung der Harnstoff-Konzentration im Blut erbrachte ebenfalls Werte innerhalb des Referenzbereiches bei einem kontinuierlichen Anstieg bis zum Versuchsende (5) in den KT-Gruppen, bzw. bis zum Ende des rezirkulierenden Modus (4) in den CVVH-Gruppen. Auch hier konnte eine erfolgreiche Abfiltration im offenen Hämofiltrationsmodus festgestellt werden. Hier muss ein tierart- und altersspezifischer Aspekt bei der Diskussion der Kreatinin- und Harnstoff-Ergebnisse berücksichtigt werden. Juvenile Schweine haben physiologisch wachstumsbedingt, mit einer wöchentlichen Gewichtszunahme von ca. 5 kg (Zebua et al. 2017; Weber 2003), einen ausgeprägt proteinanabolen Stoffwechsel. Eine Nahrungskarenz wie in diesem Versuch, aufgrund der im nüchternen Zustand einzuleitenden, ganztägigen Narkose, führt rasch zu einem Muskelabbau und damit zu einer verstärkten Kreatinin- und Harnstoffsynthese.

Bemerkenswert war, dass die GEL-Gruppe bei zusätzlicher Anwendung der CVVH, im Vergleich zu ihrer KT-Gruppe, eine signifikant geringere Harnstoff-Konzentration zeigte, obwohl hohe Kreatininwerte sowie eine reduzierte Diurese (Unger et al. 2006a) vorlagen. Da histologisch eine reduzierte Harnstoffsynthese, als Folge eines zellulären Leberschadens nicht nachvollziehbar war und auch keine Hinweise auf eine klinisch relevante azidämische Stoffwechsellage mit Reduktion der Harnstoffsynthese vorlagen, ist die Klärung der Ursache, basierend auf unserer Datenlage nicht möglich.

Insgesamt erfolgt die Diskussion von Kreatininwerten stets nur im Kontext mit Erhalt oder Verlust der Nierenfunktion. Die Datenlage zum Einfluss der Leberfunktion sowie des Energiestoffwechsels (katabol versus anabol, vorliegender Säure-Basen-Haushalt) und der gewählten Ernährungsform beim Patienten ist sehr gering. Baracho, Nilo Cesar do Vale et al. (2015) konnten an Ratten zeigen, dass eine unterschiedlich hohe nutritive Kreatinzufuhr, basierend auf der Enzymliberation, keine negativen Auswirkungen auf die Leberfunktion erkennen ließ. Da junge Schweine eine besonders hohe Muskelmasse haben, schnell wachsen und dadurch ein hoher Proteinturnover vorliegt, ähnlich zur Situation eines Kraftsportlers, sollte in unserem Versuchsaufbau von einer proteinkatabolen Situation in den nüchtern gesetzten Tieren unter mehrstündiger Narkose ausgegangen werden. Dies macht steigende Kreatinin- und Harnstoffwerte ohne klinisch relevanten Nierenschaden in unseren Tierversuchen nachvollziehbar.

7.2.4 Laktat

Bei den initialen Messungen zeigten alle Tiergruppen hohe Laktatwerte (nicht publiziert), als Folge der Prämedikations- und Narkoseeinleitungsphase mit transient moderaten,

kreislaufdepressiven Nebenwirkungen. Eine Erhöhung der Laktatwerte bei Manipulation ist bei Schweinen bekannt (Buzzard et al. 2012; Hamilton et al. 2004). Das kumulierte Laktat konnte unter der Volumentherapie mit Stabilisierung des Kreislaufes in allen Tiergruppen abgebaut werden, so dass sich hier eine einheitliche Situation ergab. Schlussfolgernd daraus sind demnach kreislaufkritische Phasen mit anaerobem Muskelstoffwechsel in einem Maße, welches die hepatische Kapazität für den Laktatstoffwechsel übersteigt, auszuschließen. Eine Generation saurer Äquivalente in der Muskulatur durch eine Minderperfusion, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, da dies erst nach dem Überschreiten der regulativen Kapazitäten über den Blut-pH-Wert hätte erfasst werden können. Gerade im Kontext mit der regulativen Arbeit der Leber im Bereich des Säure-Basen-Haushaltes (van Antolovič 2014), als Form der Elimination von Säureäquivalenten, bleiben aber die geringen Laktatwertanstiege bei den CVVH-Tieren, unter dem offenen, therapieanalogen Hämofiltrationsmodus (Messzeitpunkt 5) offen zur Diskussion. Diese könnten möglicherweise auf den in dieser Phase substituierten, acetatgepufferten Filtratersatz (Jonosteril®) zurückzuführen sein. Trotz anderer Abbauege des Laktats (Gluconeogenese) könnte ein Erklärungsversuch eine negative Rückkopplung durch vermehrt anfallende, konkurrierende Stoffwechselprodukte sein. Laktat kann neben dem Stoffwechselweg der Gluconeogenese auch über den Citratzyklus abgebaut werden, ebenso das Acetat. Laktat wird dabei in vivo unter aeroben Bedingungen durch die Laktatdehydrogenase zu Pyruvat oxidiert (Buchalter et al. 1989) und geht über Oxalacetat und Acetyl-CoA in den Citratzyklus ein (Koolman und Röhm 2009). Acetat hingegen kann direkt in Acetyl-CoA umgewandelt (Koolman und Röhm 2009) und im Citratzyklus weiter verstoffwechselt werden. Morgera et al. (1997) konnten unter Anwendung von Laktat- bzw. Acetat-gepufferten Infusionslösungen in Kombination mit einer CVVH bei Patienten mit akutem Nierenversagen, eine Steigerung der Serum-Laktatwerte auch in der Patientengruppe feststellen, die den Acetat-gepufferten Flüssigkeitsersatz erhalten hatten. Insgesamt fanden sich hier keine CVVH-spezifischen oder volumenersatzmittelspezifischen Reaktionen.

7.2.5 Glukose und Osmolalität

Auffällig war ein lokaler Peak der Glukose-Konzentration nach der Bolusinfusion (Messzeitpunkt 2) in den beiden HES-Gruppen, der bei den anderen Versuchsgruppen nicht feststellbar war. Dieser Befund geht konform mit weiteren Untersuchungen der Arbeitsgruppe (Russ et al. 2009), die in einem ähnlichen Versuchsmodell, ebenfalls am Schwein, nach der Bolusinfusion von HES130 eine zeitlich begrenzte Erhöhung der Glukosemesswerte feststellen konnten, während die mit GEL behandelte Versuchsgruppe keinen Glukoseanstieg zeigte. Ein rein analytisches Artefakt konnte durch in vitro Ansätze und Messungen ausgeschlossen werden (Unger et al. 2006a). Nach diesem lokalen Messwertanstieg fiel die

Glukose-Konzentration wieder ab und auch die darauf folgende Dauerinfusion erbrachte, wie auch in der vorliegenden Arbeit, keinen weiteren Messwertanstieg.

Der enzymatische Abbau von HES-Präparaten durch die α -Amylase ist abhängig vom Substitutionsgrad, wobei hochsubstituierte HES-Lösungen langsamer abgebaut werden als Präparate mit niedrigerem Substitutionsgrad. Ein Glukoseanstieg nach Infusion von hochsubstituiertem HES der ersten Generation konnten Hulse et al. (1980) in geringem Umfang feststellen. Franck (1998) zeigte an der isoliert perfundierten Rattenleber ebenfalls einen deutlichen Glukoseanstieg unter Verwendung von HES200, der jedoch nur bis zwei Stunden nach Beginn der Perfusion anhielt. Danach war kein weiterer Anstieg zu verzeichnen. Der Messzeitpunkt 2 lag im vorliegenden Versuch bei etwa 60 min nach Beginn der Bolusinfusion, die nächste Messung erfolgte nach weiteren 4 h im rezirkulierenden Hämofiltrationsmodus, ein weiterer Anstieg konnte auch hier nicht festgestellt werden. Dies legt nahe, dass eine relevante Degradation von HES zu Monosacchariden durch die α -Amylase lediglich in einem relativ kurzen Zeitraum, zu Anfang des Versuches stattfand. Der danach ausbleibende weitere Anstieg könnte mit dem Phänomen der Makroamylasämie in Zusammenhang stehen. Hier bildet die α -Amylase mit den HES-Molekülen Makromoleküle, die nicht weiter abgebaut werden können (Köhler et al. 1977), ein Glukoseanstieg würde dann ausbleiben.

Der Anstieg der Osmolalität zum Ende des rezirkulierenden Hämofiltrationsmodus (4) in beiden HES-Gruppen spricht ebenfalls für eine Degradation der HES-Moleküle, da zu diesem Zeitpunkt aber kein Anstieg der Glukose-Konzentration erfolgte, wäre ein Abbau zu Oligosacchariden bzw. anderen Einfachzuckern möglich. Auch die beobachteten Anstiege von Harnstoff und Natrium spielen hier individuell in der Gleichgewichtseinstellung innerhalb der Versuchsgruppen, additiv in Osmolalitätsanstiege mit hinein.

Die im Vergleich zu ihren KT-Gruppen signifikant höheren Glukosemesswerte der CVVH-Gruppen von NaCl und GEL, könnten mit einer besseren hämodynamischen Kreislauftsituation unter Anwendung der CVVH in Zusammenhang stehen. Wie bereits im Vorfeld zu den Laktatmessungen diskutiert, können anaerobe Stoffwechsellagen in der Muskulatur durchaus vorgekommen sein, auch wenn Laktat noch nicht anstieg, da sich die Laktatproduktion unterhalb der Kapazitätsgrenze des hepatischen Abbaus befand.

Der im weiteren Verlauf abgesunkene Glukosegehalt im Blutplasma, der in allen Versuchsgruppen zu verzeichnen war, ist als Zeichen einer katabolen Stoffwechsellage, als Folge der mehrstündigen Nahrungskarenz und fehlender parenteraler Nährstoffsubstitution unter der Narkose zu werten.

7.2.6 Albumin, Protein, KOD

Bei den Messungen der Albumin- und Protein-Konzentrationen fiel zunächst in den beiden HES-Gruppen sowie in der GEL-Gruppe der zum Messzeitpunkt 2 sichtbare, artifizielle, dilutorische Effekt als Folge der Bolusinfusion und der kolloidalen Eigenschaften des jeweiligen, applizierten Volumenersatzmittels auf. Im weiteren Verlauf blieben die Messwerte weiterhin niedrig und konnten die Native-Baseline-Werte nicht mehr erreichen. In diesem Zusammenhang ist damit eine Einflussnahme auf die Albumin-Homöostase zu vermuten. Die Regulationsmechanismen der Plasmahomöostase von Albumin sind bis heute nicht vollständig verstanden (Levitt und Levitt 2016). Es wird vermutet, dass die Albumin-Synthese primär über Veränderungen des KOD als über die Albumin-Konzentration selbst beeinflusst wird. Dies basiert auf Messungen der Albumin-Synthese unter variierenden kolloidosmotischen Drücken an mit Gammaglobulin bzw. mit Dextran perfundierten Rattenlebern (Dich et al. 1973; Tracht 1967). Bei gleicher Albumin-Konzentration nahm die Albumin-Syntheserate um 20 bis 30 Prozent ab, wenn der kolloidosmotische Druck durch Zugabe von Gammaglobulin erhöht wurde (Dich et al. 1973). Tracht (1967) vermutet zusätzlich einen zweiten Regulationsmechanismus, der sich auf die KOD-assoziierte Geschwindigkeit der Abgabe von Albumin aus der Leberzelle bezieht.

Vor diesem Hintergrund wäre eine verringerte Albumin-Synthese als Folge der Applikation artifizieller Kolloide, die ihrerseits den KOD erhöhen, eine konsequente Ausgleichsreaktion des gesunden Organismus. Geringere Albumin- und damit auch geringere Protein-Messwerte sind somit nachvollziehbar.

Die NaCl-Gruppe zeigte aufgrund fehlender kolloidaler Wirkung nicht diesen Effekt. Das vergleichsweise im Verlauf geringe Absinken der Protein-Konzentration ist eher der dilutorischen Wirkung des Kristalloids zuzurechnen.

7.3 Histologie

Insgesamt ergab sich ein auf den ersten Blick sehr heterogenes Bild zwischen den verschiedenen Infusionsgruppen.

Die Unterteilung der histologischen Auswertung bzgl. der drei Leberläppchenbereiche erfolgte im Hinblick auf die funktionale hepatische Zonierung. Die Stoffwechselfunktionen sind dabei von periportal zu zentrolobulär auf die Hepatozyten verteilt, in Abhängigkeit vom Sauerstoffpartialdruck (Häussinger 1983). Die Ergebnislage gibt hier keine klaren Hinweise auf eine gesteigerte Belastung in einer dieser funktionellen Zonen, was in gesunden Tieren, ohne spezielle metabolische Belastung, nach wenigen Stunden auch plausibel erscheint. Stärker ausgeprägt waren Unterschiede zwischen den KT- und CVVH-Tieren. Letzteres lässt sich primär darauf zurückführen, dass die Tiere mit abschließender offener CVVH-Therapie eine forcierte Elimination der Kolloide erfahren, da aufgrund der hydrophilen

Membraneigenschaften und deren „cut-offs“ entsprechend auch kolloidale Moleküle filtriert werden.

7.3.1 Enzymliberation und hepatozelluläre Schädigung

Langfristige Speicherphänomene von HES-Präparaten sind unter anderem auch für Hepatozyten beschrieben (Wiedermann und Joannidis 2014) und werden bei wiederholter Gabe, bei Vorliegen einer chronischen Leberschädigung, mit einer weiteren Verschlechterung der Organfunktion bis hin zum Leberversagen gesehen (Christidis et al. 2001). Auch wird aus diesen Gründen die Anwendung bei Patienten mit Nierenversagen nicht empfohlen, da hier der Weg der renalen Eliminierung der Hydroxyethylstärke nicht mehr gegeben ist (Dienes et al. 1986). Bei der Anwendung kontinuierlicher Hämofiltrationsverfahren erfolgt die Eliminierung der HES-Moleküle über die Filtermembran, welche im Vergleich zu Membranen intermittierend eingesetzter Verfahren, wie der Hämodialyse, einen höheren „cut-off“ aufweist und die Akkumulation von HES im Organismus reduziert (Dieterich 2001). Auf den ersten Blick kann dieser Effekt hier, anhand einer im Vergleich zu den KT-Gruppen geringeren hepatozellulären Vakuolisierung unter Anwendung der CVVH, für die beiden HES-Präparate nachvollzogen werden.

Als Limitierung der hier dargestellten Untersuchungen wurden im Rahmen dieses Versuches keine weiterführenden Untersuchungen zum direkten Nachweis von HES in den Vakuolen durchgeführt. Eine direkte Abgrenzung degenerativer Vakuolen und HES-Speichervakuolen konnte daher nicht erfolgen. Allerdings findet sich der Effekt einer geringeren hepatozellulären Vakuolisierung unter Anwendung der CVVH im Vergleich zu den KT-Gruppen auch bei allen anderen Volumenersatzmitteln, für die eine ausgeprägte vakuoläre Speicherung in den Hepatozyten nicht beschrieben ist. Somit ist differenzialdiagnostisch der Vakuolisierung durch HES-Einspeicherung, eine Vakuolisierung im Zuge einer hydropischen Zelldegeneration entgegenzustellen. Auffällig ist zudem, dass die geringere Vakuolisierung in allen Kolloidgruppen mit einer, im Vergleich zu den KT-Gruppen, bis auf die NaCl-Gruppe, signifikant stärkeren hepatozellulären Ödematisierung einhergeht, welche als Vorstufe der hydropischen Degeneration eine geringere Zellschädigung darstellt.

Nimmt man nun bei weiterer Betrachtung die Ergebnisse der untersuchten Enzyme hinzu, so gehen signifikant geringere AST-Konzentrationen in den Gruppen HES130 und GEL unter der CVVH, im Vergleich zu den KT-Gruppen, mit einer signifikant geringeren Vakuolisierung und einer stärkeren Zellödematisierung und damit geringeren Zellschädigung einher. Die HES200-Gruppe, die zusammen mit der HES130-Gruppe bei den Kontrolltieren den höchsten Grad der hepatozellulären Vakuolisierung aufwies, zeigte unter der CVVH im Vergleich zu ihrer Kontrolle tendenziell höhere AST-Werte sowie signifikant höhere ALT-Werte und beim Vergleich der Volumenersatzmittel der CVVH-Gruppen untereinander, die höchsten AST-

Werte auf. Anzumerken ist hier jedoch, dass sich in der CVVH-Gruppe ein Tier befand, welches über den gesamten Versuch stark erhöhte AST-Konzentrationen aufwies und die Auswertbarkeit dadurch, aufgrund der geringen Tierzahlen, deutlich beeinträchtigt. Weiterhin findet sich AST vorrangig im Zytosol der Hepatozyten und wird bei einem zellulären Schaden als erstes freigesetzt. Die ALT kommt beim Schwein nur in geringer Konzentration im Leberzellzytoplasma vor und wird als reiner serumchemischer Parameter für die Diagnostik eines Leberschadens als unsicherer Parameter eingestuft (Kraft und Ballauf 1999). In Kombination mit den histopathologischen Zellbefunden, die auf ein schnelleres Durchlaufen der Zellschädigung mit bereits reduzierter Zellödematierung bei gesteigerter Vakuolisierung in den KT-Gruppen deuten, scheinen die erhöhten ALT-Werte unter Anwendung der CVVH, im Vergleich zu den anderen Gruppen, jedoch synergistisch sinngedeutend auf eine stärkere Leberschädigung bei HES200 hinzudeuten.

Die Regruppierung der Tiere nach ihren histologischen Scorewerten (0-3) für die Parameter Vakuolisierung und Ödematisierung, zeigt teils tendenziell bis signifikante Zusammenhänge auch im Kontext mit der Enzymliberation, losgelöst von den Infusionslösungen. Die ausschließliche Zuordnung der Vakuolen zur Speicherung der Stärkemoleküle konnte somit indirekt ausgeschlossen werden, was die Diskussion der Vakuolen und Zellödeme als Anzeichen einer zellulären Belastung rechtfertigt.

Insgesamt ist unter der Anwendung der kontinuierlichen venovenösen Hämofiltration ein positiver Effekt im Hinblick auf eine geringere Affektion der Leberzellen zu sehen, der sich histologisch in allen Volumenersatzmittelgruppen und zusätzlich blutchemisch durch eine signifikant geringere Liberation von AST bei den Tieren der HES130- und GEL-Gruppe widerspiegelte. Damit wird deutlich, dass sich die variable Kombination unterschiedlicher Therapiemodule (z. B. unterschiedliche Volumenersatzmittel mit oder ohne CVVH) auf die Ergebnisse von Klinikstudien schon nach kurzer Zeit maßgeblich auswirken kann und divergente Studienergebnisse oder konträre Reaktionen in den Patienten nachvollziehbar sind (Dieterich 2001).

7.3.2 Histologische Parameter im Kontext mit der Hämodynamik

Die histologische Auswertung der Parameter, die mit einer CVVH- bzw. volumenersatzmittelspezifisch veränderten Hämorrhologie und Hämodynamik in Zusammenhang stehen könnten, zeigte eine Zweiteilung der fünf Volumenersatzmittel, wobei sich NaCl, ALB und GEL sowie die beiden HES-Lösungen gegenüberstanden. Zunächst war jedoch allen Volumenersatzmitteln unter der CVVH eine geringere Ausprägung der portalen Ödematisierung im Vergleich zu ihren KT-Gruppen gleich, was mit den histologischen Befunden des interstitiellen Ödems in den Lungen von Unger et al. (2006a) weitgehend korreliert. Eine Ausnahme stellte die GEL-Gruppe dar. Während in der Lunge GEL zu der am

stärksten ausgeprägten interstitiellen Ödematisierung aller anderen Gruppen führte (Unger et al. 2006a), konnte dies in der Leber lediglich in der GEL-Kontrollgruppe nachvollzogen werden.

Die im Vergleich zur Kontrolle, unter Anwendung der CVVH, signifikant geringere Erweiterung der Dissé-Räume und der signifikant geringere sinusoidale Blutstau bei NaCl, ALB und GEL wären einerseits mit einer verbesserten Hämodynamik durch die CVVH, resp. mit der geringen aber ggf. relevanten Verdünnung der Kolloide durch das kristalloide Primingvolumen der CVVH erklärbar. Andererseits wiesen diese Volumenersatzmittel unter der CVVH höhere Leukozytenzahlen auf als die HES-Gruppen. Die proinflammatorische Wirkung extrakorporaler Systeme mit Aktivierung von Leukozyten ist bekannt (Gorbet und Sefton 2004; Hoenich 1999). Zudem ist die Aktivierung von Zytokinen beschrieben, die ihrerseits zu einer Vasokonstriktion und damit zu einer reduzierten Durchblutung führen können (Gorbet und Sefton 2004; Remmele 1997; Remes und Williams 1992; Chenoweth et al. 1983). Zumindest HES130 wird ein antiinflammatorischer Effekt zugeschrieben (Chen et al. 2016; Öztürk et al. 2015; Rossaint et al. 2015; Xie et al. 2010; Lv et al. 2005).

Die Regruppierung der Versuchstiere nach ihren Scorewerten in Bezug auf die Ödematisierung der Portalfelder und die Erweiterung der Dissé-Räume, erbrachte insbesondere unter Anwendung der CVVH, dass Tiere mit höheren Albumin- und KOD-Werten tendenziell bis signifikant geringere Scorewerte für die beiden histologischen Parameter erreichten. Primäre Unterschiede in der plasmatischen Wasserbindungskapazität der Kolloide sowie deren Extravasierung könnten hier neben einer zirkulatorischen Ursache beteiligt sein. Insgesamt bleibt angesichts eines ausreichenden Herzzeitvolumens, ausreichender Blutdrücke sowie klinisch unkritischer zentralvenöser Drücke und Beatmungsdrücke die Diskussion um den Effekt der Hämodynamik auf das Sauerstoffangebot und die Mikrozirkulation in der Leber problematisch. Das Kurzzeitmodell ohne Messung der portalen Perfusionsraten und intrahepatischer Drücke ist für diesen Aspekt nicht sensitiv genug.

7.3.3 Leukozyteninfiltration

Die im Vergleich zu den KT-Gruppen geringeren Leukozytenzahlen unter Anwendung der CVVH in den beiden HES-Gruppen, bestätigen die bereits bekannte antiinflammatorische Wirkung von Hydroxyethylstärke. In vitro zeigten Collis et al. (1994) und Handrigan et al. (2005) das HES die Adhäsion und transendotheliale Migration von neutrophilen Granulozyten inhibiert. Gleiches konnten Kaplan et al. (2000) im Schweinmodell beobachten. Lv et al. (2005) und Xie et al. (2010) wiesen im septischen Rattenmodell eine Hemmung der Zytokinproduktion durch Applikation von Hydroxyethylstärke nach. In der vorliegenden Arbeit ließ sich dieser antiinflammatorische Effekt nur in den CVVH-Gruppen, nicht jedoch in den KT-Gruppen beider HES-Präparate nachvollziehen. Hier wiesen beide HES-Gruppen zusammen

mit der NaCl-Gruppe die höchsten und die ALB-Gruppe die geringsten Leukozytenzahlen auf. Dies und die unter der CVVH höheren Leukozytenzahlen von der ALB- und GEL-Gruppe, im Vergleich zu ihren KT-Gruppen, sprechen für eine volumenersatzmittelspezifische Wirkung unter Anwendung der CVVH.

7.4 Diskussion der Versuchsmethodik

Der Vergleich von fünf Volumenersatzmitteln und CVVH unter gleichen Versuchsbedingungen, mit jeweils fünf entsprechenden Kontrollgruppen, macht eine direkte Aussage über die spezifischen Reaktionen auf jedes Volumenersatzmittel ohne und mit Exposition gegenüber einer kontinuierlichen venovenösen Hämofiltration möglich. Zusätzlich erlaubt die Durchführung am gesunden Tiermodell eine nicht durch diverse Grunderkrankungen beeinflusste Aussage über die Effekte der verschiedenen Volumenersatzmittel und möglicher Biokompatibilitätsreaktionen auf Laborparameter der klinischen Chemie sowie die Leberfunktion, unter Anwendung einer CVVH. Obwohl die Untersuchung im gesunden Tier erfolgte, bietet das Schwein durch seinen geringen Albumin/Globulin-Quotienten und geringen Hämatokrit (Unger et al. 2001), des in Jungtieren noch geringen kolloidosmotischen Druckes (Schnoor et al. 2004) und der mit der Rückenlagerung einhergehenden hämodynamischen Instabilität (Niehues et al. 2012), auf standardisierte Weise eine gute Vergleichbarkeit zum Intensivpatienten. Als Limitation des Versuches ist sicherlich die im Vergleich zur klinischen Langzeitanwendung (24 h pro Tag) kurze Zeitspanne von 6,5 h Hämofiltration zu sehen. Das Ergebnis einer rasch sinkenden Phosphat-Konzentration im Blutplasma während des zweistündigen offenen Therapiemodus entspricht Literaturangaben aus der klinischen Langzeitanwendung (24 h pro Tag), nach denen eine Hypophosphatämie zu den möglichen Komplikationen kontinuierlicher Nierenersatztherapien zählt und durch eine entsprechende Supplementation ausgeglichen werden muss (Yang et al. 2013; Broman et al. 2011; Santiago et al. 2009; Locatelli et al. 1998). Damit wurde für die Clearance das Prinzip der beschleunigten Effekte gezeigt. Die 4,5-stündige Phase des rezirkulierenden Hämofiltrationsmodus bietet gleichzeitig durch die Rückführung bereits abgefilterter Mediatoren, wie sie im Rahmen der Biokompatibilitätsreaktionen gebildet werden, eine Beschleunigung eben dieser Biokompatibilitätsreaktionen und lässt weiterhin im Hinblick auf die Blutchemie eine Vergleichbarkeit der einzelnen Parameter und deren Entwicklung im zeitlichen Verlauf im Vergleich zu den Kontrollgruppen zu. Ein durchgehender Betrieb im offenen Therapiemodus hätte letztlich zur Abfiltration und somit zur Reduktion insbesondere der Elektrolyte geführt und mögliche CVVH-spezifische Reaktionen wären nicht sichtbar geworden. Wichtig ist dies auch im Hinblick darauf, dass in der klinischen Anwendung die vollständige Filterblockade als häufiges Problem beschrieben wird (Joannidis und Oudemans-van Straaten 2007), mit der

Folge, dass harnpflichtige Substanzen, Elektrolyte, Säureäquivalente und Mediatoren nicht mehr abfiltriert werden und das System ungewollt im rezirkulierenden Modus läuft.

Das angewendete Versuchsmodell liefert somit eine direkte Vergleichbarkeit der Volumenersatzmittel untereinander und deren Wechselwirkungen mit einer CVVH unter Berücksichtigung klinischer Gegebenheiten. Einschränkend bleibt die semiquantitative Analyse der histologischen Untersuchungen als Endzeitpunkt.

7.5 Fazit und Ausblick

Insgesamt war der Versuch geeignet, um in einem ersten Schritt zu evaluieren, ob allein die Wahl der Infusionslösung bereits zu Unterschieden in den vielfältigen Biokompatibilitätsreaktionen auf eine extrakorporale Nierenunterstützung führen kann. Angesichts der sich bereits innerhalb weniger Stunden zeigenden geringen Unterschiede erscheint es ratsam, beim Design präklinischer Studien zur Bioverträglichkeit extrakorporaler Systeme auch solche Protokollaspekte zu berücksichtigen und für klinische Studien diesen Faktor in entsprechende multivariante Analysen mit einzubeziehen.

8 ZUSAMMENFASSUNG

Der Einfluss verschiedener Volumenersatzmittel und kontinuierlicher venovenöser Hämofiltration (CVVH) im gesunden Schweinmodell auf die klinische Chemie und die Histopathologie der Leber

Die Behandlung kritisch kranker Patienten stellt die Medizin vor große Herausforderungen. Die häufig multimorbiden Patienten werden einer großen Bandbreite von Therapiemodulen unterzogen, die neben Anästhesie, Medikation und parenteraler Ernährung u. a. auch die Verabreichung von kristalloiden oder kolloidalen Infusionslösungen sowie die Anwendung extrakorporaler organunterstützender Systeme umfasst. In klinischen Studien wird meist nur einzelnen Therapiebestandteilen Beachtung geschenkt und variierende Begleittherapien wie z. B. das Infusionsmanagement und damit einhergehende mögliche biokompatibilitätsbedingte Wechselwirkungen außer Acht gelassen, was zu konträren Ergebnissen führt bzw. eine Vergleichbarkeit kaum möglich macht.

Vor diesem Hintergrund beschäftigte sich diese tierexperimentelle Arbeit an gesunden Schweinen (n = 66) mit der Fragestellung, ob sich unterschiedliche, volumenersatzmittelspezifische Auswirkungen kristalloider und kolloidaler Infusionslösungen, unter Anwendung eines venovenösen Hämofiltrationskreislaufes (CVVH) auf die Blutchemie darstellen lassen und ob sich histopathologisch Anzeichen einer potentiellen hepatischen Beeinträchtigung ergeben.

Hierfür wurden die Versuchstiere in Kontroll- und CVVH-Gruppen auf die fünf untersuchten Volumenersatzmittel (NaCl, HES130, HES200, Albumin (ALB), Gelatine (GEL)) verteilt. Die CVVH-Tiere waren insgesamt 6,5 h an einen Hämofiltrationskreislauf angeschlossen und erhielten über den gesamten Zeitraum eine Infusion mit dem ihrer Gruppe entsprechenden Volumenersatzmittel. Zu fünf definierten Zeitpunkten erfolgten umfangreiche Messungen der Blutparameter (Elektrolyte, Nierenwerte, Bluteiweiße, kolloidosmotischer Druck, Laktat, Leberenzyme). Unmittelbar nach Beendigung des Versuches erfolgte die Euthanasie der Tiere und anschließend die histologische Aufarbeitung der Lebern nach einem histologischen Scoring-System auf Anzeichen einer veränderten hepatischen Mikrozirkulation und möglicher hepatozellulärer Schäden.

Insgesamt konnten, nach dem nur wenige Stunden laufenden Versuchsprotokoll bei Begutachtung der weitgehend innerhalb der physiologischen Referenzwerte gebliebenen Blutparameter, insbesondere volumenersatzmittelspezifische Unterschiede und bei den histologischen Leberbefunden eine volumenersatzmittel- und CVVH-spezifische Beeinflussung festgestellt werden.

Höhere Chloridwerte in den Kontroll- und CVVH-Gruppen (NaCl, HES130, HES200) und höhere Natriumwerte (NaCl, HES130, HES200, GEL) standen im Zusammenhang mit der

Zusammensetzung der Infusionslösungen. Signifikant höhere Kreatininwerte im Vergleich zur Kontrolle bei den mit GEL infundierten Tieren sowie ein dazu divergentes Verhalten der beiden HES-Präparate könnten Hinweis auf eine schlechtere Kreatinin-Clearance der CVVH-GEL-Gruppe sein. Ein nur bei den beiden HES-Präparaten sichtbarer Anstieg der Glukosekonzentration nach der Bolusinfusion, war mit dem Abbauweg der HES-Moleküle zu Glukose nachvollziehbar. Im Vergleich zur ALB-Gruppe konstant niedrigere, unter der Angangsmessung liegende Protein- und Albumin-Konzentrationen der künstlichen Kolloide (HES130, HES200, GEL) wiesen auf einen durch die Applikation artifizieller Kolloide und über den KOD regulierten Einfluss auf die Albuminhomeostase in der Leber hin.

Die histopathologische Auswertung ergab bei allen CVVH-Gruppen eine geringere Ausprägung der Ödematisierung der Portalfelder im Vergleich zu den Kontrollen. Weiterhin zeigten die CVVH-Gruppen von NaCl, ALB und GEL im Vergleich zu ihren Kontrollen signifikant geringere Scores bei der Erweiterung der Dissé-Räume und des sinusoidalen Blutstaus. Die beiden HES-Präparate verhielten sich dazu divergent. Ohne eine Messung intrahepatischer Drücke und portaler Flussraten ist die Interpretation dieser Ergebnisse jedoch limitiert. Neben einer verbesserten Hämodynamik unter der CVVH war angesichts höherer Leukozytenzahlen bei NaCl, ALB, GEL auch eine Biokompatibilitätsreaktion mit Leukozytenaktivierung, Zytokinausschüttung und nachfolgender Vasokonstriktion in Betracht zu ziehen. Bei allen CVVH-Gruppen konnte ein geringerer Grad der hepatozellulären Vakuolisierung zugunsten einer stärker ausgeprägten Ödematisierung im Vergleich zu ihren Kontrollen nachgewiesen werden. Dies wurde als geringere Affektion der Leberzellen gewertet, welche sich zusätzlich blutchemisch durch eine geringere Liberation von AST bei den Tieren der HES130- und GEL-Gruppe widerspiegelte. Die Regruppierung der Versuchstiere, nach ihren mittleren histologischen Scorewerten (0-3), unabhängig vom Volumenersatzmittel, zeigte, dass tendenziell bis signifikant höhere Enzymwerte mit einer stärkeren Vakuolisierung (AST) und stärkeren Ödematisierung (ALT, LDH) in Zusammenhang standen. Eine ausschließliche Einspeicherung von HES-Molekülen in den Leberzellvakuolen konnte damit widerlegt werden.

Insgesamt war diese tierexperimentelle Arbeit geeignet zu zeigen, dass bereits die Wahl des Volumenersatzes zu unterschiedlichen Biokompatibilitätsreaktionen, bei gleichzeitiger Anwendung einer CVVH führen kann. Angesichts der sich bereits innerhalb weniger Stunden zeigenden geringen Unterschiede in einem gesunden Schweinmodell, erscheint es ratsam entsprechende Protokollaspekte beim Design zukünftiger präklinischer Studien zu berücksichtigen und für klinische Studien diesen Faktor in entsprechende multivariate Analysen mit einzubeziehen.

9 SUMMARY

The influence of different volume replacement fluids and continuous venovenous haemofiltration (CVVH) in a healthy pig model on the clinical chemistry and the histopathology of the liver

The treatment of critically ill patients poses great challenges to medicine. The often multimorbid patients are subjected to a multitude of therapy components, which, in addition to anaesthesia, medication and parenteral nutrition, also include the administration of crystalloid or colloid volume substitutes and the use of extracorporeal organ-supporting systems. In clinical studies, usually only individual therapy components are considered and different concomitant therapies such as infusion management and the associated possible biocompatibility-related interactions are disregarded, which leads to contradictory results or makes comparability almost impossible.

Against this background, this animal experimental study in healthy pigs (n = 66) investigated volume replacement-specific effects of crystalloid and colloidal infusion solutions, with concomitant use of a venovenous haemofiltration circuit (CVVH) on blood chemistry and histopathological changes in the liver.

The experimental animals were randomly divided into control and CVVH groups and then assigned to five volume replacement agents (NaCl, HES130, HES200, albumin (ALB), gelatin (GEL)). The CVVH animals were connected to a haemofiltration circuit for a total of 6.5 hours and received an infusion of the volume replacement agent corresponding to their group during the entire time. Extensive measurements of blood parameters (electrolytes, creatinine, urea, blood proteins, colloid osmotic pressure, lactate, liver enzymes) were carried out at five defined time points. Immediately after the end of the experiment, the animals were euthanised. The livers were evaluated for signs of altered hepatic microcirculation and possible hepatocellular damage according to a histological scoring system.

Overall, the blood parameters remained largely within the physiological ranges. Higher chloride levels in the control and CVVH groups (NaCl, HES130, HES200) and higher sodium levels (NaCl, HES130, HES200, GEL) were related to the composition of the volume replacement fluid. Significantly higher creatinine values in the animals infused with GEL compared to the control and a divergent behaviour of the two HES preparations could be an indication of poorer creatinine clearance in the CVVH-GEL group. An increase in glucose concentration after bolus infusion, which was only observed in the two HES preparations, could be explained by the degradation pathway of the HES molecules to glucose. The consistently lower protein and albumin concentrations of the artificial colloids (HES130, HES200, GEL) compared to the ALB group, which were below baseline, indicated an influence on albumin homeostasis in the liver due to application of the artificial colloids.

Histopathological evaluation showed a lower degree of portal field oedema in all CVVH groups compared to their controls. Furthermore, the CVVH groups of NaCl, ALB and GEL showed significantly lower scores in the widening of the spaces of Disse and sinusoidal blood stasis compared to their controls. The two HES preparations behaved divergently. However, without a measurement of intrahepatic pressures and portal flow rates, the interpretation of these results is limited. In addition to improved haemodynamics under CVVH, a biocompatibility reaction with leukocyte activation, cytokine release and subsequent vasoconstriction must also be considered in view of the higher leukocyte counts with NaCl, ALB, GEL.

All CVVH groups showed a lower degree of hepatocellular vacuolisation in favour of a more pronounced oedematisation compared to their controls. This was interpreted as a lower affection of the liver cells, which was additionally reflected in blood chemistry by a lower release of AST in the animals of the HES130 and GEL group. Regrouping the experimental animals according to their mean histological score values (0-3), independent of the volume replacement fluid, showed that higher enzyme values tended to be associated with greater hepatocellular vacuolisation (AST) and greater hepatocellular oedematisation (ALT, LDH). An exclusive storage of HES molecules in the vacuoles of the liver cells could thus be disproved.

Overall, this animal study was able to show that the choice of volume replacement with simultaneous use of CVVH can lead to different biocompatibility reactions. In view of the small differences in the healthy pig model, which were already evident within a few hours, it seems advisable to consider corresponding protocol aspects in the design of future preclinical studies and to include this factor in corresponding multivariate analyses for clinical studies.

10 LITERATURVERZEICHNIS

Adams, H.; Piepenbrock, S.; Hempelmann, G. (1998): Volumenersatzmittel -Pharmakologie und klinischer Einsatz. In: *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 33 (01), S. 2–17. DOI: 10.1055/s-2007-994204.

Adams, H. A. (2007): Volumen- und Flüssigkeitsersatz - Physiologie, Pathophysiologie, Pharmakologie und klinischer Einsatz (Teil I). In: *Anästh Intensivmed* (48), S. 448–460.

Adams, H. A.; Michels, R.; Hempelmann, G. (1993): Die Indikation zum Einsatz von Humanalbumin in Anästhesie und Intensivmedizin. In: *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 28 (2), S. 66–74. DOI: 10.1055/s-2007-998881.

Agostoni, A.; Gardinali, M. (1989): Complement activation during hemodialysis. In: *J Biomater Appl* 4 (2), S. 102–122.

Alarabi, A. A.; Ronco, C.; Brendolan, A.; Raimondi, F.; Wikström, B.; Danielson, B. G. (1995): Treatment of acute renal failure in intensive care patients by continuous arteriovenous hemofiltration (CAVH): two years' experience in two centres. In: *Uppsala journal of medical sciences* 100 (2), S. 143–149.

Alscher, D. M.; Kettritz, R.; Krumme, B.; Machleidt, C.; Mettang, T. (2008): 4.3 Osmoregulation und ihre Störungen. In: Ulrich Kuhlmann (Hg.): *Nephrologie. Pathophysiologie - Klinik - Nierenersatzverfahren ; 252 Tabellen*. Unter Mitarbeit von Dominik Mark Alscher. 5., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart, New York, NY: Thieme, S. 187–189.

Amorim, Mayra Z.; Machado, Marco; Hackney, Anthony C.; Oliveira, Wilkes de; Luz, Carla Patrícia Novais; Pereira, Rafael (2014): Sex differences in serum CK activity but not in glomerular filtration rate after resistance exercise: is there a sex dependent renal adaptative response? In: *The journal of physiological sciences : JPS* 64 (1), S. 31–36. DOI: 10.1007/s12576-013-0287-2.

Annane, Djillali; Siami, Shidasp; Jaber, Samir; Martin, Claude; Elatrous, Souheil; Declère, Adrien Descorps et al. (2013): Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. In: *JAMA* 310 (17), S. 1809–1817. DOI: 10.1001/jama.2013.280502.

Ansorge, W.; Spindler, E.; Vienken, J.; Baurmeister, U. (1993): Membranes and polymer structures--biocompatibility aspects with respect to production limits. In: *Transfusion science* 14 (2), S. 199–209. DOI: 10.1016/0955-3886(93)90032-P.

Ashraf, S. S.; Tian, Y.; Zacharrias, S.; Cowan, D.; Martin, P.; Watterson, K. (1997): Effects of cardiopulmonary bypass on neonatal and paediatric inflammatory profiles. In: *European*

journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery 12 (6), S. 862–868.

Bando, K.; Vijay, P.; Turrentine, M. W.; Sharp, T. G.; Means, L. J.; Ensing, G. J. et al. (1998): Dilutional and modified ultrafiltration reduces pulmonary hypertension after operations for congenital heart disease: a prospective randomized study. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 115 (3), 517-25; discussion 525-7.

Baracho, Nilo Cesar do Vale; de Castro, Letícia Pereira; Borges, Niara da Cunha; Laira, Patrícia Benício (2015): Study of renal and hepatic toxicity in rats supplemented with creatine. In: *Acta cirúrgica brasileira / Sociedade Brasileira para Desenvolvimento Pesquisa em Cirurgia* 30 (5), S. 313–318. DOI: 10.1590/S0102-865020150050000002.

Barcelos, R. P.; Stefanello, S. T.; Mauriz, J. L.; Gonzalez-Gallego, J.; Soares, F. A. A. (2016): Creatine and the Liver: Metabolism and Possible Interactions. In: *Mini reviews in medicinal chemistry* 16 (1), S. 12–18. DOI: 10.2174/1389557515666150722102613.

Bartels, P. C.; Schoorl, M.; Wiering, J. G.; Nubé, M. J. (2000): Activation of coagulation during treatment with haemodialysis. In: *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 60 (4), S. 283–290.

Barton, I. K.; Streather, C. P.; Hilton, P. J.; Bradley, R. D. (1991): Successful treatment of severe lactic acidosis by haemofiltration using a bicarbonate-based replacement fluid. In: *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 6 (5), S. 368–370.

Bastani, B.; Frenchie, D. (1997): Significant myoglobin removal during continuous veno-venous haemofiltration using F80 membrane. In: *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 12 (9), S. 2035–2036.

Baumgärtner, Wolfgang; Gruber, Achim Dieter (2015): *Spezielle Pathologie für die Tiermedizin*. 1. Aufl. Stuttgart: Enke.

Bayer, Ole; Reinhart, Konrad; Sakr, Yasser; Kabisch, Bjoern; Kohl, Matthias; Riedemann, Niels C. et al. (2011): Renal effects of synthetic colloids and crystalloids in patients with severe sepsis: a prospective sequential comparison. In: *Critical Care Medicine* 39 (6), S. 1335–1342. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318212096a.

Bayer, Ole; Schwarzkopf, Daniel; Doenst, Torsten; Cook, Deborah; Kabisch, Bjoern; Schelenz, Christoph et al. (2013): Perioperative fluid therapy with tetrastarch and gelatin in cardiac surgery--a prospective sequential analysis*. In: *Critical Care Medicine* 41 (11), S. 2532–2542. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182978fb6.

- Bean, E. S.; Atkinson, D. E. (1984): Regulation of the rate of urea synthesis in liver by extracellular pH. A major factor in pH homeostasis in mammals. In: *The Journal of biological chemistry* 259 (3), S. 1552–1559.
- Bedarf, Janis Rebecca; Grosch-Ott, Sascha; Russ, Martin; Wagner, Johanna Josophina; Hiebl, Bernhard; Kirschfink, Michael; Unger, Juliane Katharina (2013): Impact of different types of resuscitation fluids on coagulation and continuous venovenous hemofiltration hemocompatibility in a porcine model. In: *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy* 17 (5), S. 510–523. DOI: 10.1111/1744-9987.12014.
- Belboul, A.; Akbar, O.; Löfgren, C.; Jungbeck, M.; Storm, C.; Roberts, A. (2000): Improved blood cellular biocompatibility with heparin coated circuits during cardiopulmonary bypass. In: *The Journal of cardiovascular surgery* 41 (3), S. 357–362.
- Bellomo, R.; Tipping, P.; Boyce, N. (1991): Tumor necrosis factor clearances during venovenous hemodiafiltration in the critically ill. In: *ASAIO transactions / American Society for Artificial Internal Organs* 37 (3), M322-3.
- Bellomo, R.; Tipping, P.; Boyce, N. (1993): Continuous veno-venous hemofiltration with dialysis removes cytokines from the circulation of septic patients. In: *Critical Care Medicine* 21 (4), S. 522–526.
- Bellomo, R.; Tipping, P.; Boyce, N. (1995): Interleukin-6 and interleukin-8 extraction during continuous venovenous hemodiafiltration in septic acute renal failure. In: *Renal failure* 17 (4), S. 457–466.
- Black, D. A. (1973): The measurement of renal function. In: *American heart journal* 85 (2), S. 147–152.
- Bolitho, Christine; Bayl, Penelope; Hou, Jing Y.; Lynch, Garry; Hassel, Alexander J.; Wall, Alexandra J.; Zoellner, Hans (2007): The anti-apoptotic activity of albumin for endothelium is mediated by a partially cryptic protein domain and reduced by inhibitors of G-coupled protein and PI-3 kinase, but is independent of radical scavenging or bound lipid. In: *Journal of vascular research* 44 (4), S. 313–324. DOI: 10.1159/000101777.
- Bottoms, G.; Fessler, J.; Murphey, E.; Johnson, M.; Latshaw, H.; Mueller, B. et al. (1996): Efficacy of convective removal of plasma mediators of endotoxic shock by continuous venovenous hemofiltration. In: *Shock (Augusta, Ga.)* 5 (2), S. 149–154.
- Brash, J. L.; Lyman, D. J. (1969): Adsorption of plasma proteins in solution to uncharged, hydrophobic polymer surfaces. In: *Journal of biomedical materials research* 3 (1), S. 175–189. DOI: 10.1002/jbm.820030114.

Braüse, M.; Deppe, C. E.; Hollenbeck, M.; Ivens, K.; Schoebel, F. C.; Grabensee, B.; Heering, P. (1999): Congestive heart failure as an indication for continuous renal replacement therapy. In: *Kidney international. Supplement* (72), S95-8.

Broman, M.; Carlsson, O.; Friberg, H.; Wieslander, A.; Godaly, G. (2011): Phosphate-containing dialysis solution prevents hypophosphatemia during continuous renal replacement therapy. In: *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 55 (1), S. 39–45. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2010.02338.x.

Brunkhorst, Frank M.; Engel, Christoph; Bloos, Frank; Meier-Hellmann, Andreas; Ragaller, Max; Weiler, Norbert et al. (2008): Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. In: *The New England journal of medicine* 358 (2), S. 125–139. DOI: 10.1056/NEJMoa070716.

Buchalter, S. E.; Crain, M. R.; Kreisberg, R. (1989): Regulation of lactate metabolism in vivo. In: *Diabetes/metabolism reviews* 5 (4), S. 379–391.

Burchardi, H. (1998): History and development of continuous renal replacement techniques. In: *Kidney international. Supplement* 66, S120-4.

Burkel, W. E.; Low, F. N. (1966): The fine structure of rat liver sinusoids, space of Dissé and associated tissue space. In: *The American journal of anatomy* 118 (3), S. 769–783. DOI: 10.1002/aja.1001180307.

Buzzard, B. L.; Edwards-Callaway, L. N.; Goodband, R. D.; Anderson, D. B.; Engle, T. E.; Grandin, T. (2012): Comparison of pig restraint, sampling methods, and analysis on blood lactate concentration: Kansas State University. Agricultural Experiment Station and Cooperative Extension Service.

Caraceni, Paolo; Domenicali, Marco; Tovoli, Alessandra; Napoli, Lucia; Ricci, Carmen Serena; Tufoni, Manuel; Bernardi, Mauro (2013): Clinical indications for the albumin use: still a controversial issue. In: *European journal of internal medicine* 24 (8), S. 721–728. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.05.015.

Carl, M.; Alms, Angela; Braun, J.; Dongas, A.; Erb, J.; Goetz, A. et al. (2010): S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten. Häodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf-System. In: *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie* 24 (5), S. 294–310.

Chen, Qi-Jun; Yang, Zhi-Yong; Wang, Chun-You; Dong, Li-Ming; Zhang, Yu-Shun; Xie, Chao et al. (2016): Hydroxyethyl starch resuscitation downregulate pro-inflammatory cytokines in the early phase of severe acute pancreatitis: A retrospective study. In: *Experimental and therapeutic medicine* 12 (5), S. 3213–3220. DOI: 10.3892/etm.2016.3744.

- Chenoweth, D. E.; Cheung, A. K.; Henderson, L. W. (1983): Anaphylatoxin formation during hemodialysis: effects of different dialyzer membranes. In: *Kidney Int.* 24 (6), S. 764–769.
- Cheung, A. K.; Hohnholt, M.; Gilson, J. (1991): Adherence of neutrophils to hemodialysis membranes: role of complement receptors. In: *Kidney international* 40 (6), S. 1123–1133.
- Cheung, A. K.; Parker, C. J.; Wilcox, L. A.; Janatova, J. (1990): Activation of complement by hemodialysis membranes: polyacrylonitrile binds more C3a than cuprophan. In: *Kidney Int.* 37 (4), S. 1055–1059.
- Choi, Kyung A.; Lee, Jung Eun; Kim, Yoon-Goo; Kim, Dae Joong; Kim, Kihyun; Ko, Young Hyeh et al. (2009): Efficacy of continuous venovenous hemofiltration with chemotherapy in patients with Burkitt lymphoma and leukemia at high risk of tumor lysis syndrome. In: *Annals of hematology* 88 (7), S. 639–645. DOI: 10.1007/s00277-008-0642-1.
- Christidis, C.; Mal, F.; Ramos, J.; Senejoux, A.; Callard, P.; Navarro, R. et al. (2001): Worsening of hepatic dysfunction as a consequence of repeated hydroxyethylstarch infusions. In: *Journal of hepatology* 35 (6), S. 726–732.
- Clark, W. R.; Hamburger, R. J.; Lysaght, M. J. (1999): Effect of membrane composition and structure on solute removal and biocompatibility in hemodialysis. In: *Kidney international* 56 (6), S. 2005–2015. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1999.00784.x.
- Collis, R. E.; Collins, P. W.; Gutteridge, C. N.; Kaul, A.; Newland, A. C.; Williams, D. M.; Webb, A. R. (1994): The effect of hydroxyethyl starch and other plasma volume substitutes on endothelial cell activation; an in vitro study. In: *Intensive care medicine* 20 (1), S. 37–41.
- Craddock, P. R.; Fehr, J.; Dalmasso, A. P.; Brighan, K. L.; Jacob, H. S. (1977): Hemodialysis leukopenia. Pulmonary vascular leukostasis resulting from complement activation by dialyzer cellophane membranes. In: *J. Clin. Invest.* 59 (5), S. 879–888. DOI: 10.1172/JCI108710.
- Dancygier, Henryk; Allescher, Hans-Dieter (2003): Klinische Hepatologie. Grundlagen, Diagnostik und Therapie hepatobiliärer Erkrankungen ; mit 257 Tabellen. Berlin [u.a.]: Springer.
- David, S.; Tetta, C.; Camussi, G.; Canino, F.; Almici, C.; Rizzoli, V.; Cambi, V. (1993): Adherence of human monocytes to haemodialysis membranes. In: *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 8 (11), S. 1223–1227.
- Davies, M. J.; Nguyen, K.; Gaynor, J. W.; Elliott, M. J. (1998): Modified ultrafiltration improves left ventricular systolic function in infants after cardiopulmonary bypass. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 115 (2), 361-9; discussion 369-70.

De Vriese, A S; Colardyn, F. A.; Philippé, J. J.; Vanholder, R. C.; De Sutter, J H; Lameire, N. H. (1999): Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients. In: *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 10 (4), S. 846–853.

Denk, H.; Dienes, H. P.; Düllmann, J.; Fischer, H.-P.; Klinge, O.; Lierse, W. et al. (2000): Pathologie der Leber und Gallenwege. Unter Mitarbeit von Helmut Denk. 2., völlig neu bearbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (Spezielle pathologische Anatomie, 10).

Dich, J.; Hansen, S. E.; Thieden, H. I. (1973): Effect of albumin concentration and colloid osmotic pressure on albumin synthesis in the perfused rat liver. In: *Acta physiologica Scandinavica* 89 (3), S. 352–358. DOI: 10.1111/j.1748-1716.1973.tb05530.x.

Dienes, H. P.; Gerharz, C. D.; Wagner, R.; Weber, M.; John, H. D. (1986): Accumulation of hydroxyethyl starch (HES) in the liver of patients with renal failure and portal hypertension. In: *Journal of hepatology* 3 (2), S. 223–227.

Dieterich, H. J. (2001): Kolloide in der Intensivmedizin. In: *Anaesthesist* (50), S. 54–68, zuletzt geprüft am 08.09.2015.

Elliott, M. J. (1993): Ultrafiltration and modified ultrafiltration in pediatric open heart operations. In: *The Annals of thoracic surgery* 56 (6), S. 1518–1522.

EMA - European Medicines Agency (2013): Hydroxyethylstärke(HES)-Lösungen dürfen bei Patienten. EMA/809470/2013, 2013.

Esche, V.; Russ, M.; Melzer, S.; Grossmann, B.; Boemke, W.; Unger, J. K. (2008): Buffer capacity of 4% succinylated gelatin does not provide any advantages over acidic 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 for acid-base balance during experimental mixed acidaemia in a porcine model. In: *European journal of anaesthesiology* 25 (11), S. 905–916. DOI: 10.1017/S0265021508004869.

Falk, M. C.; Knight, J. F.; Roy, L. P.; Wilcken, B.; Schell, D. N.; O'Connell, A. J.; Gillis, J. (1994): Continuous venovenous haemofiltration in the acute treatment of inborn errors of metabolism. In: *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 8 (3), S. 330–333.

Finfer, Simon; Bellomo, Rinaldo; McEvoy, Suzanne; Lo, Sing Kai; Myburgh, John; Neal, Bruce; Norton, Robyn (2006): Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 333 (7577), S. 1044. DOI: 10.1136/bmj.38985.398704.7C.

Forbes, C. D. (1981): Thrombosis and artificial surfaces. In: *Clin Haematol* 10 (2), S. 653–668.

- Forbes, C. D.; Prentice, C. R. (1978): Thrombus formation and artificial surfaces. In: *Br. Med. Bull.* 34 (2), S. 201–207.
- Fountain, S. W.; Martin, B. A.; Musclow, C. E.; Cooper, J. D. (1980): Pulmonary leukostasis and its relationship to pulmonary dysfunction in sheep and rabbits. In: *Circulation research* 46 (2), S. 175–180.
- Franck, Martin (1998): Metabolismus und Speicherung von Hydroxyethylstärke in der perfundierten Rattenleber. Dissertation. Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main. Institut für Experimentelle Anaesthesiologie.
- Frank, R. D.; Weber, J.; Dresbach, H.; Thelen, H.; Weiss, C.; Floege, J. (2001): Role of contact system activation in hemodialyzer-induced thrombogenicity. In: *Kidney Int.* 60 (5), S. 1972–1981. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2001.00009.x.
- Fresenius Kabi Deutschland GmbH (2005): Gebrauchsinformation: Isotonische Kochsalzlösung. Fresenius.
- Garcovich, M.; Zocco, M. A.; Gasbarrini, A. (2009): Clinical use of albumin in hepatology. In: *Blood Transfus* (7), S. 268–277.
- Gatta, Angelo; Verardo, Alberto; Bolognesi, Massimo (2012): Hypoalbuminemia. In: *Intern Emerg Med* 7 Suppl 3, S193-9. DOI: 10.1007/s11739-012-0802-0.
- Geberth, S.; Nowack, R. (2014a): Hämodilalyse - Technische Komponenten. In: Steffen Geberth und Rainer Nowack (Hg.): *Praxis der Dialyse*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 29–72.
- Geberth, Steffen; Nowack, Rainer (2014b): Hämodialyse – technische Komponenten. In: Steffen Geberth und Rainer Nowack (Hg.): *Praxis der Dialyse*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 27–72.
- Gekle, Michael (2010): Taschenlehrbuch Physiologie. 70 Tabellen. Stuttgart: Thieme.
- Gorbet, Maud B.; Sefton, Michael V. (2004): Biomaterial-associated thrombosis: roles of coagulation factors, complement, platelets and leukocytes. In: *Biomaterials* 25 (26), S. 5681–5703. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2004.01.023.
- Grootendorst, A. F.; van Bommel, E F; van der Hoven, B; van Leengoed, L A; van Osta, A L (1992): High volume hemofiltration improves right ventricular function in endotoxin-induced shock in the pig. In: *Intensive care medicine* 18 (4), S. 235–240.
- Grootendorst, A. F.; van Bommel, E F; van Leengoed, L A; Nabuurs, M.; Bouman, C. S.; Groeneveld, A. B. (1994): High volume hemofiltration improves hemodynamics and survival of pigs exposed to gut ischemia and reperfusion. In: *Shock (Augusta, Ga.)* 2 (1), S. 72–78.

- Grootendorst, A. F.; van Bommel, E F; van Leengoed, L A; van Zanten, A R; Huipen, H. J.; Groeneveld, A. B. (1993): Infusion of ultrafiltrate from endotoxemic pigs depresses myocardial performance in normal pigs. In: *Journal of critical care* 8 (3), S. 161–169.
- Groth, T.; Klosz, K.; Campbell, E. J.; New, R. R.; Hall, B.; Goering, H. (1994): Protein adsorption, lymphocyte adhesion and platelet adhesion/activation on polyurethane ureas is related to hard segment content and composition. In: *Journal of biomaterials science. Polymer edition* 6 (6), S. 497–510.
- Guéry, Bruno; Alberti, Corinne; Servais, Aude; Harrami, Elarbi; Bererhi, Lynda; Zins, Brigitte et al. (2014): Hemodialysis without systemic anticoagulation: a prospective randomized trial to evaluate 3 strategies in patients at risk of bleeding. In: *PloS one* 9 (5), e97187. DOI: 10.1371/journal.pone.0097187.
- Haase, M.; Silvester, W.; Uchino, S.; Goldsmith, D.; Davenport, P.; Tipping, P. et al. (2007): A pilot study of high-adsorption hemofiltration in human septic shock. In: *The International journal of artificial organs* 30 (2), S. 108–117.
- Hamilton, D. N.; Ellis, M.; Bertol, T. M.; Miller, K. D. (2004): Effects of handling intensity and live weight on blood acid-base status in finishing pigs. In: *Journal of animal science* 82 (8), S. 2405–2409.
- HAMPL, H.; PAEPRER, H.; UNGER, V.; KESSEL, M. W. (1979): Hemodynamics during hemodialysis, sequential ultrafiltration and hemofiltration. In: *Journal of dialysis* 3 (1), S. 51–71.
- Handrigan, Michael T.; Burns, Alan R.; Donnachie, Elizabeth M.; Bowden, Robert A. (2005): Hydroxyethyl starch inhibits neutrophil adhesion and transendothelial migration. In: *Shock (Augusta, Ga.)* 24 (5), S. 434–439.
- Hartog, C.; Bauer, M.; Reinhart, K. (2014): 4.4 Volumentherapie. In: Hugo Karel van Aken, Konrad Reinhart, Tobias Welte und Markus Weigand (Hg.): *Intensivmedizin*. 3., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme, S. 326–332.
- Häussinger, D. (1995): Liver and kidney in acid-base regulation. In: *Nephrol Dial Transplant* (10), S. 1536, zuletzt geprüft am 15.09.2015.
- Häussinger, D. (1983): Hepatocyte Heterogeneity in Glutamine and Ammonia Metabolism and the Role of an Intercellular Glutamine Cycle during Ureogenesis in Perfused Rat Liver. In: *Eur J Biochem* 133 (2), S. 269–275. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1983.tb07458.x.
- Häussinger, D.; Steeb, R.; Gerok, W. (1990): Ammonium and bicarbonate homeostasis in chronic liver disease. In: *Klinische Wochenschrift* 68 (3), S. 175–182.

- Heering, P.; Morgera, S.; Schmitz, F. J.; Schmitz, G.; Willers, R.; Schultheiss, H. P. et al. (1997): Cytokine removal and cardiovascular hemodynamics in septic patients with continuous venovenous hemofiltration. In: *Intensive care medicine* 23 (3), S. 288–296.
- Hilton, P. J.; Taylor, J.; Forni, L. G.; Treacher, D. F. (1998): Bicarbonate-based haemofiltration in the management of acute renal failure with lactic acidosis. In: *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 91 (4), S. 279–283.
- Himmelfarb, J.; Tolkoff Rubin, N.; Chandran, P.; Parker, R. A.; Wingard, R. L.; Hakim, R. (1998): A multicenter comparison of dialysis membranes in the treatment of acute renal failure requiring dialysis. In: *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 9 (2), S. 257–266.
- Hoening, N. A. (1999): Platelet and leucocyte behaviour during haemodialysis. In: *Contributions to nephrology* 125, S. 120–132.
- Hoffman, A. S. (1974): Principles governing biomolecule interactions at foreign interfaces. In: *Journal of biomedical materials research* 8 (3), S. 77–83. DOI: 10.1002/jbm.820080309.
- Hoffmann, J. N.; Hartl, W. H.; Deppisch, R.; Faist, E.; Jochum, M.; Inthorn, D. (1995): Hemofiltration in human sepsis: evidence for elimination of immunomodulatory substances. In: *Kidney international* 48 (5), S. 1563–1570.
- Hoffmann, J. N.; Hartl, W. H.; Deppisch, R.; Faist, E.; Jochum, M.; Inthorn, D. (1996): Effect of hemofiltration on hemodynamics and systemic concentrations of anaphylatoxins and cytokines in human sepsis. In: *Intensive care medicine* 22 (12), S. 1360–1367.
- Holt, M. E.; Ryall, M. E.; Campbell, A. K. (1984): Albumin inhibits human polymorphonuclear leucocyte luminol-dependent chemiluminescence: evidence for oxygen radical scavenging. In: *British journal of experimental pathology* 65 (2), S. 231–241.
- Hong, J.; Nilsson Ekdahl, K.; Reynolds, H.; Larsson, R.; Nilsson, B. (1999): A new in vitro model to study interaction between whole blood and biomaterials. Studies of platelet and coagulation activation and the effect of aspirin. In: *Biomaterials* 20 (7), S. 603–611.
- Hulse, J. D.; Stoll, R. G.; Yacobi, A.; Gupta, S. D.; Lai, C. M. (1980): Elimination of high molecular weight hydroxyethylstarch in rats. In: *Research communications in chemical pathology and pharmacology* 29 (1), S. 149–158.
- Hung, W. T.; Collings, A. F.; Low, J. (1994): Erythrocyte sedimentation rate studies in whole human blood. In: *Physics in medicine and biology* 39 (11), S. 1855–1873.
- Hunt, B. J.; Parratt, R.; Cable, M.; Finch, D.; Yacoub, M. (1997): Activation of coagulation and platelets is affected by the hydrophobicity of artificial surfaces. In: *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis* 8 (4), S. 223–231.

- Itoh, Saotomo; Susuki, Chie; Tsuji, Tsutomu (2006): Platelet activation through interaction with hemodialysis membranes induces neutrophils to produce reactive oxygen species. In: *Journal of biomedical materials research. Part A* 77 (2), S. 294–303. DOI: 10.1002/jbm.a.30608.
- Janvier, G.; Baquey, C.; Roth, C.; Benillan, N.; Bélisle, S.; Hardy, J. F. (1996): Extracorporeal circulation, hemocompatibility, and biomaterials. In: *Ann. Thorac. Surg.* 62 (6), S. 1926–1934.
- Joannidis, Michael; Oudemans-van Straaten, Heleen M. (2007): Clinical review: Patency of the circuit in continuous renal replacement therapy. In: *Critical care (London, England)* 11 (4), S. 218. DOI: 10.1186/cc5937.
- Jonge, E. de; Levi, M.; Büller, H. R.; Berends, F.; Kesecioglu, J. (2001): Decreased circulating levels of von Willebrand factor after intravenous administration of a rapidly degradable hydroxyethyl starch (HES 200/0.5/6) in healthy human subjects. In: *Intensive care medicine* 27 (11), S. 1825–1829. DOI: 10.1007/s001340101107.
- Jørgensen, K. A.; Stoffersen, E. (1979): Heparin like activity of albumin. In: *Thrombosis research* 16 (3-4), S. 569–574.
- Jørgensen, K. A.; Stoffersen, E. (1980): On the inhibitory effect of albumin on platelet aggregation. In: *Thrombosis research* 17 (1-2), S. 13–18.
- Journois, D.; Israel-Biet, D.; Pouard, P.; Rolland, B.; Silvester, W.; Vouhé, P.; Safran, D. (1996): High-volume, zero-balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. In: *Anesthesiology* 85 (5), S. 965–976.
- Journois, D.; Pouard, P.; Greeley, W. J.; Mauriat, P.; Vouhé, P.; Safran, D. (1994): Hemofiltration during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. Effects on hemostasis, cytokines, and complement components. In: *Anesthesiology* 81 (5), 1181-9; discussion 26A-27A.
- Jouvet, P.; Jugie, M.; Rabier, D.; Desgrès, J.; Hubert, P.; Saudubray, J. M.; Man, N. K. (2001): Combined nutritional support and continuous extracorporeal removal therapy in the severe acute phase of maple syrup urine disease. In: *Intensive care medicine* 27 (11), S. 1798–1806. DOI: 10.1007/s00134-001-1124-2.
- Jungermann, Kurt (1985): Metabolische Zonierung des Leberparenchyms. In: *Naturwissenschaften* 72 (2), S. 76–84. DOI: 10.1007/BF00508136.
- Jungermann, Kurt; Katz, Norbert (1982): Functional Hepatocellular Heterogeneity. In: *Hepatology* 2 (3), 385S-395S. DOI: 10.1002/hep.1840020316.
- Kan, Zuxing; Madoff, David C. (2008): Liver anatomy: microcirculation of the liver. In: *Seminars in interventional radiology* 25 (2), S. 77–85. DOI: 10.1055/s-2008-1076685.

- Kapiotis, S.; Quehenberger, P.; Eichler, H. G.; Schwarzing, I.; Pärtan, C.; Schneider, B. et al. (1994): Effect of hydroxyethyl starch on the activity of blood coagulation and fibrinolysis in healthy volunteers: comparison with albumin. In: *Critical Care Medicine* 22 (4), S. 606–612.
- Kaplan, S. S.; Park, T. S.; Gonzales, E. R.; Gidday, J. M. (2000): Hydroxyethyl starch reduces leukocyte adherence and vascular injury in the newborn pig cerebral circulation after asphyxia. In: *Stroke; a journal of cerebral circulation* 31 (9), S. 2218–2223.
- Kasper, Stefan-Mario; Meinert, Philipp; Kampe, Sandra; Görg, Christoph; Geisen, Christof; Mehlhorn, Uwe; Diefenbach, Christoph (2003): Large-dose hydroxyethyl starch 130/0.4 does not increase blood loss and transfusion requirements in coronary artery bypass surgery compared with hydroxyethyl starch 200/0.5 at recommended doses. In: *Anesthesiology* 99 (1), S. 42–47.
- Kellum, John A. (2002): Fluid resuscitation and hyperchloremic acidosis in experimental sepsis: improved short-term survival and acid-base balance with Hextend compared with saline. In: *Critical Care Medicine* 30 (2), S. 300–305.
- Köhler, H.; Kirch, W.; Horstmann, H. J. (1977): Hydroxyethyl starch-induced macroamylasemia. In: *International journal of clinical pharmacology and biopharmacy* 15 (9), S. 428–431.
- Koolman, Jan; Röhm, Klaus-Heinrich (2009): Taschenatlas Biochemie des Menschen. 4., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart, New York, NY: Thieme.
- Kosch, Markus; Levers, Andrea; Fobker, Manfred; Barenbrock, Michael; Schaefer, Roland M.; Rahn, Karl-Heinz; Hausberg, Martin (2003): Dialysis filter type determines the acute effect of haemodialysis on endothelial function and oxidative stress. In: *Nephrol. Dial. Transplant.* 18 (7), S. 1370–1375.
- Kraft, Michael D. (2015): Phosphorus and calcium: a review for the adult nutrition support clinician. In: *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* 30 (1), S. 21–33. DOI: 10.1177/0884533614565251.
- Kraft, Wilfried; Ballauf, Brigitte (1999): Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin. Mit 48 Tabellen. 5., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Schattauer.
- Kramer, John W.; Hoffmann, Walter E. (1997): Chapter 12 - Clinical Enzymology. In: Jiro J. Kaneko, John W. Harvey und Michael Bruss (Hg.): *Clinical biochemistry of domestic animals*. 5th ed. San Diego, Calif.: Academic Press, S. 303–325.
- Kramer, P.; Wigger, W.; Rieger, J.; Matthaei, D.; Scheler, F. (1977): Arteriovenöse Hämofiltration: eine neue und einfache Methode zur Behandlung diuretika-resistent überwässerter Patienten. In: *Klinische Wochenschrift* 55 (22), S. 1121–1122.

Krause, Bernd; Göhl, Hermann; Wiese, Frank (2005): 6 Medizintechnik. In: K. Ohlrogge und Katrin Ebert (Hg.): Membranen. Grundlagen, Verfahren und industrielle Anwendungen. Weinheim: Wiley-VCH, S. 147–188.

Kubicki, Rouven; Grohmann, Jochen; Siepe, Matthias; Benk, Christoph; Humburger, Frank; Rensing-Ehl, Anne; Stiller, Brigitte (2013): Early prediction of capillary leak syndrome in infants after cardiopulmonary bypass. In: *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 44 (2), S. 275–281. DOI: 10.1093/ejcts/ezt028.

Küpper-Portz, Britta (2008): EINFLUSS VERSCHIEDENER VENÖSER DRUCKNIVEAUS AUF DEN HÄMOFILTRATIONS VERLAUF UNTER IN-VITRO-BEDINGUNGEN. Dissertation. Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule, Aachen. Medizinische Fakultät.

Langeron, O.; Doelberg, M.; Ang, E. T.; Bonnet, F.; Capdevila, X.; Coriat, P. (2001): Voluven, a lower substituted novel hydroxyethyl starch (HES 130/0.4), causes fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than HES 200/0.5. In: *Anesthesia and analgesia* 92 (4), S. 855–862.

Lechner, Stefan G.; Markworth, Sören; Poole, Kate; Smith, Ewan St John; Lapatsina, Liudmilla; Frahm, Silke et al. (2011): The molecular and cellular identity of peripheral osmoreceptors. In: *Neuron* 69 (2), S. 332–344. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.12.028.

Lee, J. H.; Lee, H. B. (1998): Platelet adhesion onto wettability gradient surfaces in the absence and presence of plasma proteins. In: *Journal of biomedical materials research* 41 (2), S. 304–311.

Lee, June Sung (2012): Albumin for end-stage liver disease. In: *The Korean journal of internal medicine* 27 (1), S. 13–19. DOI: 10.3904/kjim.2012.27.1.13.

Lee, P. A.; Weger, G. W.; Pryor, R. W.; Matson, J. R. (1998): Effects of filter pore size on efficacy of continuous arteriovenous hemofiltration therapy for *Staphylococcus aureus*-induced septicemia in immature swine. In: *Critical Care Medicine* 26 (4), S. 730–737.

Levitt, David G.; Levitt, Michael D. (2016): Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. In: *International journal of general medicine* 9, S. 229–255. DOI: 10.2147/IJGM.S102819.

Locatelli, F.; Pontoriero, G.; Di Filippo, S. (1998): Electrolyte disorders and substitution fluid in continuous renal replacement therapy. In: *Kidney international. Supplement* 66, S151-5.

- Löffler, G. (2003): Der Stoffwechsel von Nahrungsinhaltstoffen in der Leber. In: J. Stein und K.-W. Jauch (Hg.): Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 197–213.
- Lugaresi, Rebeca; Leme, Marco; de Salles Painelli, Vítor; Murai, Igor Hisashi; Roschel, Hamilton; Sapienza, Marcelo Tatit et al. (2013): Does long-term creatine supplementation impair kidney function in resistance-trained individuals consuming a high-protein diet? In: *Journal of the International Society of Sports Nutrition* 10 (1), S. 26. DOI: 10.1186/1550-2783-10-26.
- Lv, R.; Zhou, W.; Zhang, L. D.; Xu, J. G. (2005): Effects of hydroxyethyl starch on hepatic production of cytokines and activation of transcription factors in lipopolysaccharide-administered rats. In: *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 49 (5), S. 635–642. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2005.00668.x.
- MacNee, W.; Selby, C. (1993): New perspectives on basic mechanisms in lung disease. 2. Neutrophil traffic in the lungs: role of haemodynamics, cell adhesion, and deformability. In: *Thorax* 48 (1), S. 79–88.
- Maeda, N.; Shiga, T. (1986): Opposite effect of albumin on the erythrocyte aggregation induced by immunoglobulin G and fibrinogen. In: *Biochimica et biophysica acta* 855 (1), S. 127–135.
- Major, Terry C.; Handa, Hitesh; Annich, Gail M.; Bartlett, Robert H. (2014): Development and hemocompatibility testing of nitric oxide releasing polymers using a rabbit model of thrombogenicity. In: *J Biomater Appl* 29 (4), S. 479–501. DOI: 10.1177/0885328214538866.
- McCuskey, R. S. (2000): Morphological mechanisms for regulating blood flow through hepatic sinusoids. In: *Liver* 20 (1), S. 3–7. DOI: 10.1034/j.1600-0676.2000.020001003.x.
- McGavin, Donald M.; Zachary, James F. (2009): Pathologie der Haustiere. Allgemeine, spezielle und funktionelle Veterinärpathologie. 1. Aufl. München: Urban & Fischer, Elsevier.
- Morgera, S.; Heering, P.; Szentandrasei, T.; Manassa, E.; Heintzen, M.; Willers, R. et al. (1997): Comparison of a lactate-versus acetate-based hemofiltration replacement fluid in patients with acute renal failure. In: *Renal failure* 19 (1), S. 155–164. DOI: 10.3109/08860229709026270.
- Morgera, Stanislaw (2005): Großporige Hämofiltration bei septischen Patienten im akuten Nierenversagen. Habilitationsschrift zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach Innere Medizin. Medizinische Fakultät der Charité – Humboldt-Universität zu Berlin.
- Myburgh, J.; Cooper, J.; Finfer, S. (2007): Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. In: *N Engl J Med* (357), S. 874–884.

- Myburgh, John A.; Finfer, Simon; Bellomo, Rinaldo; Billot, Laurent; Cass, Alan; Gattas, David et al. (2012): Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. In: *The New England journal of medicine* 367 (20), S. 1901–1911. DOI: 10.1056/NEJMoa1209759.
- Nerbas, Eva (2008): Aktualisierung von Blutparametern beim Schwein. Dissertation. Tierärztliche Hochschule, Hannover. Klinik für kleine Klauentiere und forensische Medizin und Ambulatorische Klinik.
- Niehues, S. M.; Müller, C.; Plendl, J.; Richardson, K. C.; Gemeinhardt, O.; Hünigen, H. et al. (2012): The effect of prone versus supine positioning of Goettingen minipigs on lung density as viewed by computed tomography. In: *Clinical hemorheology and microcirculation* 52 (2-4), S. 85–92. DOI: 10.3233/CH-2012-1586.
- Niemi, T. T.; Kuitunen, A. H. (2005): Artificial colloids impair haemostasis. An in vitro study using thromboelastometry coagulation analysis. In: *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 49 (3), S. 373–378. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2005.00619.x.
- Nurmohamed, Shaikh A.; Jallah, Borefore P.; Vervloet, Marc G.; Beishuizen, Albertus; Groeneveld, A B Johan (2011): Predilution versus postdilution continuous venovenous hemofiltration: no effect on filter life and azotemic control in critically ill patients on heparin. In: *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 57 (1), S. 48–52. DOI: 10.1097/MAT.0b013e318201a599.
- Nyhlén, K.; Hultkvist-Bengtsson, U.; Nilsson, M.; Rippe, B. (2000): Leukocyte sequestration in isolated guinea pig lungs during extracorporeal circulation: effects on microvascular function. In: *Blood purification* 18 (2), S. 121–127.
- Ohtani, M.; Matsuda, H.; Shirakura, R.; Sawa, Y.; Matsuwaka, R.; Kuki, S. et al. (1988): Attenuation of pulmonary leukocyte sequestration during extracorporeal circulation by a new c-AMP phosphodiesterase inhibitor. In: *ASAIO transactions / American Society for Artificial Internal Organs* 34 (3), S. 761–764.
- Olbricht, C. J.; Brunkhorst, R. (2005): 36 Hämodialyse, Hämofiltration, Peritonealdialyse. In: G. Steinbeck und G. Paumgartner (Hg.): Therapie innerer Krankheiten: 11., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Berlin: Springer, S. 625–639.
- Opatrný, Karel (2003): Clinical importance of biocompatibility and its effect on haemodialysis treatment. In: *Nephrol. Dial. Transplant.* 18 Suppl 5, v41-4.
- Ovrum, E.; Brosstad, F.; Am Holen, E.; Tangen, G.; Abdelnoor, M.; Oystese, R. (1996): Complete heparin-coated (CBAS) cardiopulmonary bypass and reduced systemic heparin dose; effects on coagulation and fibrinolysis. In: *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 10 (6), S. 449–455.

Öztürk, Tülün; Onur, Ece; Cerrahoğlu, Mustafa; Çalgan, Mehmet; Nizamoglu, Funda; Çivi, Melek (2015): Immune and inflammatory role of hydroxyethyl starch 130/0.4 and fluid gelatin in patients undergoing coronary surgery. In: *Cytokine* 74 (1), S. 69–75. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.10.002.

Parakininkas, Daiva; Greenbaum, Larry A. (2004): Comparison of solute clearance in three modes of continuous renal replacement therapy. In: *Pediatric Critical Care Medicine* 5 (3), S. 269–274. DOI: 10.1097/01.PCC.0000123554.12555.20.

Peinemann, Klaus-Viktor; Nunes, Suzana P. (2005): 1 Polymermembranen. 1.4 Membranen für die Ultrafiltration. In: K. Ohlrogge und Katrin Ebert (Hg.): *Membranen. Grundlagen, Verfahren und industrielle Anwendungen*. Weinheim: Wiley-VCH, S. 1–21.

Perel, Pablo; Roberts, Ian; Ker, Katharine (2013): Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. In: *Cochrane Database Syst Rev* 2, CD000567. DOI: 10.1002/14651858.CD000567.pub6.

Perner, Anders; Haase, Nicolai; Guttormsen, Anne B.; Tenhunen, Jyrki; Klemenzson, Gudmundur; Åneman, Anders et al. (2012): Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. In: *The New England journal of medicine* 367 (2), S. 124–134. DOI: 10.1056/NEJMoa1204242.

Rappaport, A. M; Borowy, Z. J.; Longheed, W. M.; Lotto, W. N. (1954): Subdivision of hexagonal liver lobules into a structural and functional unit; role in hepatic physiology and pathology. In: *The Anatomical record* 119 (1), S. 11–33.

Rappaport, A. M. (1973): The microcirculatory hepatic unit. In: *Microvascular Research* 6 (2), S. 212–228. DOI: 10.1016/0026-2862(73)90021-6.

Reid, Fiona; Lobo, Dileep N.; Williams, Robert N.; Rowlands, Brian J.; Allison, Simon P. (2003): (Ab)normal saline and physiological Hartmann's solution: a randomized double-blind crossover study. In: *Clinical science (London, England : 1979)* 104 (1), S. 17–24.

Remes, A.; Williams, D. F. (1992): Immune response in biocompatibility. In: *Biomaterials* 13 (11), S. 731–743.

Remmele, Wolfgang (1997): *Leber, Gallenblase und extrahepatische Gallengänge, Vater-Papille, Exokrines Pankreas, Peritoneum, Retroperitoneum, Hernien, Atemwege und Lungen, Pleura. 2., völlig neu bearb. Aufl. [S.l.]: [s.n.] (Pathologie, Bd. 3).*

Renaux, J. L.; Thomas, M.; Crost, T.; Loughraieb, N.; Vantard, G. (1999): Activation of the kallikrein-kinin system in hemodialysis: role of membrane electronegativity, blood dilution, and pH. In: *Kidney Int.* 55 (3), S. 1097–1103. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1999.0550031097.x.

Rimmelé, Thomas; Assadi, Abdunasser; Cattenoz, Mathilde; Desebbe, Olivier; Lambert, Corine; Boselli, Emmanuel et al. (2009): High-volume haemofiltration with a new haemofiltration membrane having enhanced adsorption properties in septic pigs. In: *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 24 (2), S. 421–427. DOI: 10.1093/ndt/gfn518.

Roche, Marjolaine; Rondeau, Philippe; Singh, Nihar Ranjan; Tarnus, Evelyne; Bourdon, Emmanuel (2008): The antioxidant properties of serum albumin. In: *FEBS letters* 582 (13), S. 1783–1787. DOI: 10.1016/j.febslet.2008.04.057.

Romeis, Benno; Böck, Peter; Denk, Helmut (1989): Romeis mikroskopische Technik. 17., neubearb. Aufl. München: Urban und Schwarzenberg.

Ronco, Claudio; Giomarelli, Pierpaolo (2011): Current and future role of ultrafiltration in CRS. In: *Heart failure reviews* 16 (6), S. 595–602. DOI: 10.1007/s10741-010-9198-y.

Rossaint, J.; Berger, C.; Kraft, F.; van Aken, H.; Giesbrecht, N.; Zarbock, A. (2015): Hydroxyethyl starch 130/0.4 decreases inflammation, neutrophil recruitment, and neutrophil extracellular trap formation. In: *British Journal of Anaesthesia* 114 (3), S. 509–519. DOI: 10.1093/bja/aeu340.

Roten, I. von; Madjdpour, C.; Frascarolo, P.; Burmeister, M-A; Fisch, A.; Schramm, S. et al. (2006): Molar substitution and C2/C6 ratio of hydroxyethyl starch: influence on blood coagulation. In: *British Journal of Anaesthesia* 96 (4), S. 455–463. DOI: 10.1093/bja/ael019.

Rozga, Jacek; Piątek, Tomasz; Małkowski, Piotr (2013): Human albumin: old, new, and emerging applications. In: *Ann. Transplant.* 18, S. 205–217. DOI: 10.12659/AOT.889188.

Russ, Martin; Koch, Vera; Keckel, Tobias; Boemke, Willehad; Hiebl, Bernhard; Unger, Juliane K. (2009): Six percent hydroxyethyl starch 130/0.4 impacts differently on blood glucose than 4% gelatine in a swine model of mixed acidaemia. In: *European journal of anaesthesiology* 26 (12), S. 1026–1031. DOI: 10.1097/EJA.0b013e3283304d31.

Sabovic, Miso; Salobir, Barbara; Preloznik Zupan, Irena; Bratina, Petra; Bojec, Vida; Buturovic Ponikvar, Jadranka (2005): The influence of the haemodialysis procedure on platelets, coagulation and fibrinolysis. In: *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 34 (6), S. 274–278. DOI: 10.1159/000093107.

Saccante, S. L.; Kohaut, E. C.; Berkow, R. L. (1995): Prevention of tumor lysis syndrome using continuous veno-venous hemofiltration. In: *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 9 (5), S. 569–573.

- Sakarcan, A.; Quigley, R. (1994): Hyperphosphatemia in tumor lysis syndrome: the role of hemodialysis and continuous veno-venous hemofiltration. In: *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 8 (3), S. 351–353.
- Sander, A.; Armbruster, W.; Sander, B.; Daul, A. E.; Lange, R.; Peters, J. (1997): Hemofiltration increases IL-6 clearance in early systemic inflammatory response syndrome but does not alter IL-6 and TNF alpha plasma concentrations. In: *Intensive care medicine* 23 (8), S. 878–884.
- Santiago, Maria José; López-Herce, Jesús; Urbano, Javier; Bellón, Jose María; del Castillo, Jimena; Carrillo, Angel (2009): Hypophosphatemia and phosphate supplementation during continuous renal replacement therapy in children. In: *Kidney international* 75 (3), S. 312–316. DOI: 10.1038/ki.2008.570.
- Sanz-García, Carlos; Fernández-Iglesias, Anabel; Gracia-Sancho, Jordi; Arráez-Aybar, Luis Alfonso; Nevzorova, Yulia A.; Cubero, Francisco Javier (2021): The Space of Disse: The Liver Hub in Health and Disease. In: *Livers* 1 (1), S. 3–26. DOI: 10.3390/livers1010002.
- Schaden, Eva (2010): Gerinnungsdiagnostik bei Nierenersatztherapie. In: *Wiener klinisches Magazin*, 2010 (5), S. 6–9.
- Scheingraber, S.; Rehm, M.; Sehmisch, C.; Finsterer, U. (1999): Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. In: *Anesthesiology* 90 (5), S. 1265–1270.
- Schetz, M. R. (1998): Classical and alternative indications for continuous renal replacement therapy. In: *Kidney international. Supplement* 66, S129-32.
- Schnoor, J.; Schreck, R.; Baumert, J. H.; Grosse-Siestrup, C.; Rossaint, R.; Unger, J. K. (2004): Influence of differences in body weight and volume management on experimental results in porcine models. In: *The International journal of artificial organs* 27 (11), S. 924–934.
- Slack, Andy; Yeoman, Andrew; Wendon, Julia (2010): Renal dysfunction in chronic liver disease. In: *Critical care (London, England)* 14 (2), S. 214. DOI: 10.1186/cc8855.
- Sola-Penna, Mauro (2008): Metabolic regulation by lactate. In: *IUBMB life* 60 (9), S. 605–608. DOI: 10.1002/iub.97.
- Stalker, J. Margaret; Hayes, M. A. (Tony) (2008): 2 Liver and biliary system. In: M. Grant Maxie (Hg.): Jubb, Kennedy, and Palmer's pathology of domestic animals. Volume 2. 5th ed., repr. Edinburgh [etc.]: Elsevier Saunders, S. 297–388.
- Stewart, P. A. (1983): Modern quantitative acid-base chemistry. In: *Canadian journal of physiology and pharmacology* 61 (12), S. 1444–1461.

Strauss, Ronald G.; Pennell, Beverly J.; Stump, David C. (2002): A randomized, blinded trial comparing the hemostatic effects of pentastarch versus hetastarch. In: *Transfusion* 42 (1), S. 27–36.

Subramanian, Sanjay; Venkataraman, Ramesh; Kellum, John A. (2002): Influence of dialysis membranes on outcomes in acute renal failure: a meta-analysis. In: *Kidney Int.* 62 (5), S. 1819–1823. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00608.x.

Sümpelmann, R.; Günther, A.; Zander, R. (2000): Haemoconcentration by gelatin-induced acceleration of erythrocyte sedimentation rate. In: *Anaesthesia* 55 (3), S. 217–220.

Sundaram, S.; Lim, F.; Cooper, S. L.; Colman, R. W. (1996): Role of leucocytes in coagulation induced by artificial surfaces: investigation of expression of Mac-1, granulocyte elastase release and leucocyte adhesion on modified polyurethanes. In: *Biomaterials* 17 (10), S. 1041–1047.

Tabor, B.; Geissler, B.; Odell, R.; Schmidt, B.; Blumenstein, M.; Schindhelm, K. (1998): Dialysis neutropenia: the role of the cytoskeleton. In: *Kidney international* 53 (3), S. 783–789. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1998.00813.x.

Tappy, L.; Cayeux, M. C.; Schneiter, P.; Schindler, C.; Temler, E.; Jéquier, E.; Chioléro, R. (1995): Effects of lactate on glucose metabolism in healthy subjects and in severely injured hyperglycemic patients. In: *The American journal of physiology* 268 (4 Pt 1), E630-5. DOI: 10.1152/ajpendo.1995.268.4.E630.

Thompson, G. N.; Butt, W. W.; Shann, F. A.; Kirby, D. M.; Henning, R. D.; Howells, D. W.; Osborne, A. (1991): Continuous venovenous hemofiltration in the management of acute decompensation in inborn errors of metabolism. In: *The Journal of pediatrics* 118 (6), S. 879–884.

Todi, Subhash; Bhattacharya, Mahuya (2014): Glycemic variability and outcome in critically ill. In: *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine* 18 (5), S. 285–290. DOI: 10.4103/0972-5229.132484.

Tominaga, G. T.; Ingegno, M.; Ceraldi, C.; Waxman, K. (1993): Vascular complications of continuous arteriovenous hemofiltration in trauma patients. In: *The Journal of trauma* 35 (2), 285-8; discussion 288-9.

Tracht, Myron E. (1967): Intrinsic hepatic control of plasma albumin concentration. In: *Life Sciences* Vol. 6 (No. 24), pp. 2621-2628, zuletzt geprüft am 30.05.2021.

Trautwein, G. (1991): 5. Leber. In: Leo-Clemens Schulz (Hg.): Pathologie der Haustiere. Teil I, Organveränderungen. Unter Mitarbeit von K. Dämmrich, W. Drommer, H. Köhler, C.

Messow, P. Pohlenz, L. Cl. Schulz und G. Trautwein. Jena: Gustav Fischer Verlag, S. 348–408.

Uda, Susumu; Mizobuchi, Masahide; Akizawa, Tadao (2011): Biocompatible characteristics of high-performance membranes. In: *Contrib Nephrol* 173, S. 23–29. DOI: 10.1159/000328941.

Unger, J. K.; Horn, N. A.; Kashefi, A.; Blumberg, A.; Klosterhalfen, B.; Rossaint, R. (2001): The influence of hypoalbuminemia on maximal flow rates and transmembrane pressure during plasmapheresis--an in vitro study. In: *Blood purification* 19 (4), S. 408–416.

Unger, Juliane K.; Haltern, Claudia; Dohmen, Bernd; Gressner, Axel; Grosse-Siestrup, Christian; Groneberg, David A.; Rossaint, Rolf (2005): Albumin and hydroxyethyl starch 130 kDa/0.4 improve filter clearance and haemocompatibility in haemo- and plasmafiltration--an in vitro study. In: *Nephrol. Dial. Transplant.* 20 (9), S. 1922–1931. DOI: 10.1093/ndt/gfh913.

Unger, Juliane K.; Haltern, Claudia; Kobela, Jana-Bara; Francis, Roland; Rossaint, Rolf; Grosse-Siestrup, Christian (2006a): Hydroxyethyl starch 130 kd/0.4 and albumin improve CVVH biocompatibility whereas gelatin and hydroxyethyl starch 200 kd/0.5 lead to adverse side effects of CVVH in anesthetized pigs. In: *Shock* 25 (5), S. 533–545. DOI: 10.1097/01.shk.0000221322.98590.99.

Unger, Juliane K.; Haltern, Claudia; Portz, Britta; Dohmen, Bernd; Gressner, Axel; Rossaint, Rolf (2006b): Relation of haemofilter type to venous catheter resistance is crucial for filtration performance and haemocompatibility in CVVH--an in vitro study. In: *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 21 (8), S. 2191–2201. DOI: 10.1093/ndt/gfl068.

van Antolovič, Aken (2014): 6.3 Säure-Basen-Haushalt. In: Dalibor Antolovič und Hugo van Aken (Hg.): *Intensivmedizin*. 3., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme.

van Bommel, E F; Hesse, C. J.; Jutte, N. H.; Zietse, R.; Bruining, H. A.; Weimar, W. (1997): Impact of continuous hemofiltration on cytokines and cytokine inhibitors in oliguric patients suffering from systemic inflammatory response syndrome. In: *Renal failure* 19 (3), S. 443–454.

Van der Linden, Philippe; Ickx, Brigitte E. (2006): The effects of colloid solutions on hemostasis. In: *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie* 53 (6 Suppl), S30-9.

van Deuren, M.; van der Meer, J W (2000): Hemofiltration in septic patients is not able to alter the plasma concentration of cytokines therapeutically. In: *Intensive care medicine* 26 (9), S. 1176–1178.

- Vickers, J.; Lösche, W.; Döpel, E.; Heptinstall, S.; Stein, G.; Spangenberg, P. (1998): Measurement of platelet activation and adhesion to leukocytes during haemodialysis. In: *Platelets* 9 (3-4), S. 261–264. DOI: 10.1080/09537109876816.
- Volmerhaus, B.; Roos, H. (2004): 3 Speiseröhre, Magen, Darm und Darmanhangsdrüsen. In: Josef Frewein, Hagen Gasse, Rudolf Leiser, Heide Roos, Harald Thomé, Bernd Vollmerhaus und Helmut Waibl (Hg.): Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. Band II. Eingeweide. 9., unveränd. Aufl. Berlin [u.a.]: Parey (Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, / Richard Nickel; August Schummer; Eugen Seiferle ; Bd. 2), S. 103–213.
- Wagner, Johanna-Josophina; Bedarf, Janis R.; Russ, Martin; Grosch-Ott, Sascha; Keckel, Tobias; Hiebl, Bernhard et al. (2013): Adverse influence of mixed acidemia on the biocompatibility of continuous veno-venous hemofiltration with respect to the lungs. In: *Artificial organs* 37 (12), S. 1049–1058. DOI: 10.1111/aor.12104.
- Wakabayashi, Y.; Kamijou, Y.; Soma, K.; Ohwada, T. (1996): Removal of circulating cytokines by continuous haemofiltration in patients with systemic inflammatory response syndrome or multiple organ dysfunction syndrome. In: *The British journal of surgery* 83 (3), S. 393–394.
- Weber, Ragnhild E. F. (2003): Wohlbefinden von Mastschweinen in verschiedenen Haltungssystemen unter besonderer Berücksichtigung ethologischer Merkmale. 1. Aufl. Göttingen: Cuvillier.
- Westphal, Martin; James, Michael F M; Kozek-Langenecker, Sibylle; Stocker, Reto; Guidet, Bertrand; van Aken, Hugo (2009): Hydroxyethyl starches: different products--different effects. In: *Anesthesiology* 111 (1), S. 187–202. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181a7ec82.
- Wevers, Petra (2001): Der Einfluss von Polidocanol und Diclofenac auf die Histologie der isoliert autolog hämoperfundierten Schweineleber. Dissertation. Freie Universität, Berlin. Institut für Veterinär-Pathologie des Fachbereichs Veterinärmedizin.
- Wiedermann, C. J. (2011): Volumentherapeutische Möglichkeiten bei kritisch kranken Patienten. In: *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 106 (1), 53-64; quiz 65-6. DOI: 10.1007/s00063-011-0023-8.
- Wiedermann, Christian J.; Joannidis, Michael (2014): Accumulation of hydroxyethyl starch in human and animal tissues: a systematic review. In: *Intensive care medicine* 40 (2), S. 160–170. DOI: 10.1007/s00134-013-3156-9.
- Williams, David F. (2008): On the mechanisms of biocompatibility. In: *Biomaterials* 29 (20), S. 2941–2953. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2008.04.023.

- Williamson, Lydia; New, David (2014): How the use of creatine supplements can elevate serum creatinine in the absence of underlying kidney pathology. ABSTRACT. In: *BMJ case reports* 2014. DOI: 10.1136/bcr-2014-204754.
- Wills, M. R.; Savory, J. (1981): Biochemistry of renal failure. In: *Annals of clinical and laboratory science* 11 (4), S. 292–299.
- Worthen, G. S.; Schwab, B.; Elson, E. L.; Downey, G. P. (1989): Mechanics of stimulated neutrophils: cell stiffening induces retention in capillaries. In: *Science (New York, N.Y.)* 245 (4914), S. 183–186.
- Xie, Junran; Lv, Ran; Yu, Lina; Huang, Weidong (2010): Hydroxyethyl starch 130/0.4 inhibits production of plasma proinflammatory cytokines and attenuates nuclear factor-kappaB activation and Toll-like receptors expression in monocytes during sepsis. In: *The Journal of surgical research* 160 (1), S. 133–138. DOI: 10.1016/j.jss.2009.05.050.
- Yamamoto, M. (1986): Effects of fibrinogen, globulin, albumin and hematocrit on the kinetics of erythrocyte aggregation in man. In: *Angiology* 37 (9), S. 663–671.
- Yang, Yi; Zhang, Ping; Cui, Yu; Lang, Xia; Yuan, Jing; Jiang, Hua et al. (2013): Hypophosphatemia during continuous veno-venous hemofiltration is associated with mortality in critically ill patients with acute kidney injury. In: *Critical care (London, England)* 17 (5), R205. DOI: 10.1186/cc12900.
- Zander, R.; Adams, H. A.; Boldt, J.; Hiesmayr, M. J.; Meier-Hellmann, A.; Spahn, D. R.; Standl, T. (2005): Forderungen und Erwartungen an einen optimalen Volumenersatz. In: *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 40 (12), S. 701–719. DOI: 10.1055/s-2005-870452.
- Zebua, C. K. N.; Muladno, M.; Siagian, P. H. (2017): Comparative performance of Landrace, Yorkshire and Duroc breeds of swine. In: *J. Indonesian Trop. Anim. Agric.* 42 (3), S. 147. DOI: 10.14710/jitaa.42.3.147-152.
- Zhang, Ling; Kang, Yan; Fu, Ping; Cao, Yu; Shi, Yunying; Liu, Fang et al. (2012): Myoglobin clearance by continuous venous-venous haemofiltration in rhabdomyolysis with acute kidney injury: a case series. In: *Injury* 43 (5), S. 619–623. DOI: 10.1016/j.injury.2010.08.031.
- Zoellner, H.; Höfler, M.; Beckmann, R.; Hufnagl, P.; Vanyek, E.; Bielek, E. et al. (1996): Serum albumin is a specific inhibitor of apoptosis in human endothelial cells. In: *Journal of cell science* 109 (Pt 10), S. 2571–2580.

11 ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

11.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schema eines CVVH-Kreislaufes mit postdilutorischem Volumenersatz 3

Abb. 2: Experimenteller Aufbau des Hämofiltrationskreislaufes..... 21

Abb. 3: Schema des Versuchsablaufes (modifiziert nach Unger et al. 2006a). 25

Abb. 4: Schematische Einteilung eines Leberläppchens in vier Quadranten (1, 2, 3, 4) mit der Zentralvene als Mittelpunkt..... 30

Abb. 5: Histologische Beispielfotos für das Scoring der Ödematisierung der Portalfelder. 32

Abb. 6: Histologische Beispielfotos für das Scoring des sinusoidalen Blutstaus. 32

Abb. 7: Histologische Beispielfotos für das Scoring der Erweiterung der Dissé-Räume..... 33

Abb. 8: Histologische Beispielfotos für das Scoring der hepatozellulären Ödematisierung. ... 34

Abb. 9: Histologische Beispielfotos für das Scoring der hepatozellulären Vakuolisierung. 35

Abb. 10: Zeitlicher Verlauf der Phosphat-Konzentration (mmol/L) im Blut. 39

Abb. 11: Phosphat-Konzentration (mmol/L) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, nach Kumulation aller fünf Messzeitpunkte..... 40

Abb. 12: Zeitlicher Verlauf der Natrium-Konzentration (mmol/L) im Blut..... 41

Abb. 13: Natrium-Konzentration (mmol/L) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, nach Kumulation aller fünf Messzeitpunkte..... 42

Abb. 14: Zeitlicher Verlauf der Kalium-Konzentration (mmol/L) im Blut. 43

Abb. 15: Zeitlicher Verlauf der Calcium-Konzentration (mmol/L) im Blut. 44

Abb. 16: Calcium-Konzentration (mmol/L) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, nach Kumulation aller fünf Messzeitpunkte..... 45

Abb. 17: Zeitlicher Verlauf der Chlorid-Konzentration (mmol/L) im Blut. 46

Abb. 18: Chlorid-Konzentration (mmol/L) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, nach Kumulation aller fünf Messzeitpunkte..... 47

Abb. 19: Zeitlicher Verlauf der Kreatinin-Konzentration (mmol/L) im Blut. 48

Abb. 20: Kreatinin-Konzentration (mg/dL) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, nach Kumulation aller fünf Messzeitpunkte..... 49

Abb. 21: Zeitlicher Verlauf der Harnstoff-Konzentration (mg/dL) im Blut. 50

Abb. 22: Harnstoff-Konzentration (mg/dL) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, nach Kumulation aller fünf Messzeitpunkte..... 51

Abb. 23: Zeitlicher Verlauf der Laktat-Konzentration (mg/dL) im Blut. 52

Abb. 24: Zeitlicher Verlauf der Glukose-Konzentration (mg/dL) im Blut..... 54

Abb. 25: Glukose-Konzentration (mg/dL) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, nach Kumulation aller fünf Messzeitpunkte..... 55

Abb. 26: Zeitlicher Verlauf der Protein-Konzentration (g/dL) im Blut..... 57

Abb. 27: Zeitlicher Verlauf der Albumin-Konzentration (g/dL) im Blut.	58
Abb. 28: Zeitlicher Verlauf des kolloidosmotischen Druckes im Blutplasma (mmHg).	59
Abb. 29: Kolloidosmotischer Druck (mmHg) im Blutplasma von Kontroll- und CVVH-Gruppen, nach Kumulation aller fünf Messzeitpunkte.	60
Abb. 30: Zeitlicher Verlauf der Osmolalität (mosmol/kg) im Blutplasma.	61
Abb. 31: Zeitlicher Verlauf der AST-Konzentration (U/L) im Blut.	64
Abb. 32: AST-Konzentration (U/L) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen nach Kumulation aller fünf Messzeitpunkte.	65
Abb. 33: Zeitlicher Verlauf der ALT-Konzentration (U/L) im Blut.	66
Abb. 34: ALT-Konzentration (U/L) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen nach Kumulation aller fünf Messzeitpunkte.	67
Abb. 35: Zeitlicher Verlauf der LDH-Konzentration (U/L) im Blut.	68
Abb. 36: LDH-Konzentration (U/L) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen nach Kumulation aller fünf Messzeitpunkte.	69
Abb. 37: Ödematisierung der Portalfelder. Vergleich von Kontrolle und CVVH.	71
Abb. 38: Ödematisierung der Portalfelder. Vergleich der Infusionsgruppen innerhalb der Kontroll- bzw. CVVH-Gruppen. Kontrolle links, CVVH rechts.	72
Abb. 39: Erweiterung der Dissé-Räume. Vergleich von Kontrolle und CVVH.	73
Abb. 40: Erweiterung der Dissé-Räume aller drei Leberläppchenzonen. Vergleich der Infusionsgruppen innerhalb der Kontroll- bzw. CVVH-Gruppen. Kontrolle links, CVVH rechts.	74
Abb. 41: Sinusoidaler Blutstau. Vergleich von Kontrolle und CVVH.	76
Abb. 42: Sinusoidaler Blutstau in allen drei Leberläppchenzonen. Vergleich der Infusionsgruppen innerhalb der Kontroll- bzw. CVVH-Gruppen. Kontrolle links, CVVH rechts.	77
Abb. 43: Zentralvenendurchmesser in μm . Vergleich von Kontrolle und CVVH.	78
Abb. 44: Zentralvenendurchmesser in μm . Vergleich der Infusionsgruppen innerhalb der Kontroll- bzw. CVVH-Gruppen. Kontrolle links, CVVH rechts.	79
Abb. 45: Hepatozelluläre Ödematisierung. Vergleich von Kontrolle und CVVH.	81
Abb. 46: Hepatozelluläre Ödematisierung aller drei Leberläppchenzonen. Vergleich der Infusionsgruppen innerhalb der Kontroll- bzw. CVVH-Gruppen. Kontrolle links, CVVH rechts.	82
Abb. 47: Hepatozelluläre Vakuolisierung. Vergleich von Kontrolle und CVVH.	84
Abb. 48: Hepatozelluläre Vakuolisierung aller drei Leberläppchenzonen. Vergleich der Infusionsgruppen innerhalb der Kontroll- bzw. CVVH-Gruppen. Kontrolle links, CVVH rechts.	85
Abb. 49: Leukozyteninfiltration. Vergleich von Kontrolle und CVVH.	88

Abb. 50: Leukozyteninfiltration. Vergleich der Infusionsgruppen innerhalb der Kontroll- bzw. CVVH-Gruppen. Kontrolle links, CVVH rechts. 89

Abb. 51: Zeitlicher Verlauf der Albumin-Konzentration (g/dL) im Blut (oben) und des Kolloidosmotischen Drucks (mmHg) im Blutplasma (unten) von Kontrolltieren (links) und CVVH-Tieren (rechts). Vergleich der histologischen Scoregruppen für die Ödematisierung der Portalfelder..... 92

Abb. 52: Zeitlicher Verlauf der Albumin-Konzentration (g/dL) im Blut von Kontrolltieren (links) und CVVH-Tieren (rechts). Vergleich der histologischen Scoregruppen für die Erweiterung der Dissé-Räume aller drei Leberläppchenbereiche (periportal, intermediär, zentrolobulär)..... 93

Abb. 53. Zeitlicher Verlauf des kolloidosmotischen Druckes (mmHg) im Blutplasma von Kontrolltieren (links) und CVVH-Tieren (rechts). Vergleich der histologischen Scoregruppen für die Erweiterung der Dissé-Räume aller drei Leberläppchenbereiche (periportal, intermediär, zentrolobulär). 94

Abb. 54: Zeitlicher Verlauf der AST-Konzentration (U/L) im Blut von Kontrolltieren (links) und CVVH-Tieren (rechts). Vergleich der histologischen Scoregruppen für die hepatozelluläre Vakuolisierung im intermediären und zentrolobulären Leberläppchenbereich. 96

Abb. 55: Zeitlicher Verlauf der AST-Konzentration (U/L) im Blut von Kontrolltieren (links) und CVVH-Tieren (rechts). Vergleich der histologischen Scoregruppen für die hepatozelluläre Vakuolisierung im zentrolobulären Leberläppchenbereich. 97

Abb. 56: Zeitlicher Verlauf der ALT-Konzentration (U/L) im Blut von Kontrolltieren (links) und CVVH-Tieren (rechts). Vergleich der histologischen Scoregruppen für die hepatozelluläre Ödematisierung aller drei Leberläppchenbereiche (periportal, intermediär, zentrolobulär)..... 98

Abb. 57: Zeitlicher Verlauf der LDH-Konzentration (U/L) im Blut von Kontrolltieren (links) und CVVH-Tieren (rechts). Vergleich der histologischen Scoregruppen für die hepatozelluläre Ödematisierung aller drei Leberläppchenbereiche (periportal, intermediär, zentrolobulär)..... 99

Abb. 58: Zeitlicher Verlauf der AST-Konzentration (U/L) im Blut von Kontrolltieren (links) und CVVH-Tieren (rechts). Vergleich der histologischen Scoregruppen für die hepatozelluläre Ödematisierung im periportalen und intermediären Leberläppchenbereich. 100

Abb. 59: Zeitlicher Verlauf der AST-Konzentration (U/L) im Blut von Kontrolltieren (links) und CVVH-Tieren (rechts). Vergleich der histologischen Scoregruppen für die hepatozelluläre Ödematisierung im zentrolobulären Leberläppchenbereich..... 101

11.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Im Versuch verwendete Volumenersatzmittel und deren Eigenschaften 20

Tab. 2: Eigenschaften des Hämofilters FH 6S, Fa. Gambro. 22

Tab. 3: Tierzahlen der verschiedenen Volumenersatzmittelgruppen. 23

Tab. 4: Werte der Beatmungsparameter. 24

Tab. 5: Beschreibung der Messzeitpunkte. 26

Tab. 6: Gemessene klinisch-chemische Parameter und deren Referenzwerte beim Schwein.
 28

Tab. 7: Scoring für die histopathologischen Parameter, die im Zusammenhang mit der
 Mikrozirkulation in der Leber stehen (modifiziert nach Wevers 2001). 31

Tab. 8: Scoring für die histopathologischen Parameter, die im Zusammenhang mit einer
 möglichen hepatozellulären Schädigung stehen (modifiziert nach Wevers 2001). . 34

Tab. 9: Scoring für die Leukozyteninfiltration (modifiziert nach Wevers 2001). 35

Tab. 10: Zuordnung der mittleren histologischen Scores zu den vier Score-Gruppen (0-3). . 36

Tab. 11: Tierzahlen der verschiedenen Substitutionsgruppen, Histologie. 70

Tab. 12: Leukozytenzahlen im Blut 87

Tab. 13: Phosphat-Konzentration (mmol/L) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle
 fünf Messzeitpunkte..... 145

Tab. 14: Natrium-Konzentration (mmol/L) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle
 fünf Messzeitpunkte..... 146

Tab. 15: Kalium-Konzentration (mmol/L) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle
 fünf Messzeitpunkte..... 147

Tab. 16: Calcium-Konzentration (mmol/L) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle
 fünf Messzeitpunkte..... 148

Tab. 17: Chlorid-Konzentration (mmol/L) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle
 fünf Messzeitpunkte..... 149

Tab. 18: Kreatinin-Konzentration (mg/dL) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle
 fünf Messzeitpunkte..... 149

Tab. 19: Harnstoff-Konzentration (mg/dL) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle
 fünf Messzeitpunkte..... 150

Tab. 20: Laktat-Konzentration (mg/dL) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle fünf
 Messzeitpunkte..... 151

Tab. 21: Glukose-Konzentration (mg/dL) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle
 fünf Messzeitpunkte..... 152

Tab. 22: Protein-Konzentration (g/dL) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle fünf
 Messzeitpunkte..... 153

Tab. 23: Albumin-Konzentration (g/dL) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle fünf Messzeitpunkte.....	154
Tab. 24: Kolloidosmotischer Druck (KOD) (mmHg) im Blutplasma von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle fünf Messzeitpunkte.....	155
Tab. 25: Osmolalität (mosmol/kg) im Blutplasma von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle fünf Messzeitpunkte.....	155
Tab. 26: Aspartat-Aminotransferase (AST)-Konzentration (U/L) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle fünf Messzeitpunkte.....	156
Tab. 27: Alanin-Aminotransferase (ALT)-Konzentration im Blut (U/L) von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle fünf Messzeitpunkte.....	157
Tab. 28: Laktat-Dehydrogenase (LDH)-Konzentration (U/L) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle fünf Messzeitpunkte.....	158
Tab. 29: Scoringergebnisse für den sinusoidalen Blutstau von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle drei Leberläppchenbereiche.	159
Tab. 30: Scoringergebnisse für die hepatozelluläre Vakuolisierung von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle drei Leberläppchenbereiche.	160
Tab. 31: Scoringergebnisse für die hepatozelluläre Ödematisierung von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle drei Leberläppchenbereiche.	161
Tab. 32: Scoringergebnisse für die Erweiterung der Dissé-Räume von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle drei Leberläppchenbereiche.	162
Tab. 33: Scoringergebnisse für die Ödematisierung der Portalfelder, die Leukozyteninfiltration und Ergebnisse der Messungen des Zentralvenendurchmessers (μm) von Kontroll- und CVVH-Gruppen.	163
Tab. 34: Histologische mittlere Scorewerte der Kontrolltiere. Farblich dargestellt die Regruppierung der Versuchstiere unabhängig vom Volumenersatzmittel nach ihren mittleren Scorewerten.....	164
Tab. 35: Histologische mittlere Scorewerte der CVVH-Tiere. Farblich dargestellt die Regruppierung der Versuchstiere unabhängig vom Volumenersatzmittel nach ihren mittleren Scorewerten.....	165
Tab. 36: Protein-Konzentration (g/dL) , Albumin-Konzentration (g/dL) im Blut, Kolloidosmotischer Druck (KOD) (mmHg) im Blutplasma, für alle fünf Messzeitpunkte versus Scoregruppen für die Ödematisierung der Portalfelder von Kontroll- und CVVH-Tieren unabhängig vom Volumenersatzmittel.....	166
Tab. 37: Protein-Konzentration (g/dL) im Blut für alle fünf Messzeitpunkte versus Scoregruppen für den sinusoidalen Blutstau von Kontroll- und CVVH-Tieren unabhängig vom Volumenersatzmittel.	167

Tab. 38: Albumin-Konzentration (g/dL) im Blut für alle fünf Messzeitpunkte versus Scoregruppen für den sinusoidalen Blutstau von Kontroll- und CVVH-Tieren unabhängig vom Volumenersatzmittel.	168
Tab. 39: Kolloidosmotischer Druck (KOD) (mmHg) im Blutplasma für alle fünf Messzeitpunkte versus Scoregruppen für den sinusoidalen Blutstau von Kontroll- und CVVH-Tieren unabhängig vom Volumenersatzmittel.	169
Tab. 40: Protein-Konzentration (g/dL) im Blut versus Scoregruppen für die Erweiterung der Dissé-Räume von Kontroll- und CVVH-Tieren unabhängig vom Volumenersatzmittel.	170
Tab. 41: Albumin-Konzentration (g/dL) im Blut versus Scoregruppen für die Erweiterung der Dissé-Räume von Kontroll- und CVVH-Tieren unabhängig vom Volumenersatzmittel.	171
Tab. 42: Kolloidosmotischer Druck (KOD) (mmHg) im Blutplasma versus Scoregruppen für die Erweiterung der Dissé-Räume von Kontroll- und CVVH-Tieren unabhängig vom Volumenersatzmittel.	172
Tab. 43: Aspartat-Aminotransferase (AST)-Konzentration (U/L) im Blut versus Scoregruppen für die hepatozelluläre Ödematisierung von Kontroll- und CVVH-Tieren unabhängig vom Volumenersatzmittel.	173
Tab. 44: Alanin-Aminotransferase (ALT)-Konzentration (U/L) im Blut versus Scoregruppen für die hepatozelluläre Ödematisierung von Kontroll- und CVVH-Tieren unabhängig vom Volumenersatzmittel.	174
Tab. 45: Laktat-Dehydrogenase (LDH)-Konzentration (U/L) im Blut versus Scoregruppen für die hepatozelluläre Ödematisierung von Kontroll- und CVVH-Tieren unabhängig vom Volumenersatzmittel.	175
Tab. 46: Aspartat-Aminotransferase (AST)-Konzentration (U/L) im Blut versus Scoregruppen für die hepatozelluläre Vakuolisierung von Kontroll- und CVVH-Tieren unabhängig vom Volumenersatzmittel.	176
Tab. 47: Alanin-Aminotransferase (ALT)-Konzentration (U/L) im Blut versus Scoregruppen für die hepatozelluläre Vakuolisierung von Kontroll- und CVVH-Tieren unabhängig vom Volumenersatzmittel.	177
Tab. 48: Laktat-Dehydrogenase (LDH)-Konzentration (U/L) im Blut versus Scoregruppen für die hepatozelluläre Vakuolisierung von Kontroll- und CVVH-Gruppen unabhängig vom Volumenersatzmittel.	178

12 ANHANG

12.1 Statistiktabelle für die blutchemischen Parameter

Tab. 13: Phosphat-Konzentration (mmol/L) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle fünf Messzeitpunkte.

Angabe von Median, Minimum und Maximum. Orange unterlegte Felder bedeuten eine Signifikanz ($P < 0,05$) gleicher Messzeitpunkte zwischen Kontroll- und CVVH-Gruppe. Grau unterlegte Felder geben eine intragruppenspezifische Signifikanz ($P < 0,05$) zu einem bestimmten Messzeitpunkt an.

Phosphat (mmol/L)		Kontrolle					CVVH				
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
NaCl	Median	2,32	2,36	2,96	2,95	2,98	2,27	2,42	3,26	3,20	2,29
	Minimum	2,22	2,28	2,93	2,84	2,79	1,80	2,01	2,39	2,32	1,74
	Maximum	2,47	2,58	3,00	3,06	3,08	2,65	2,91	3,38	3,45	2,47
						BSnat			BSnat		
HES130	Median	2,23	2,36	3,03	2,98	3,00	2,48	2,57	3,13	3,19	2,21
	Minimum	2,02	2,23	2,92	2,89	2,91	2,13	2,27	2,66	3,03	2,05
	Maximum	2,45	2,51	3,05	3,02	3,14	2,94	2,91	3,36	3,39	2,65
				BSnat					BSnat VE	BSnat VE	
HES200	Median	2,29	2,45	2,92	2,90	2,98	2,68	2,81	3,19	3,15	2,35
	Minimum	2,09	2,12	2,72	2,74	2,84	2,20	2,26	2,78	2,77	1,97
	Maximum	2,40	2,49	3,39	3,33	3,34	2,79	2,95	3,74	3,71	2,54
						BSnat			BSnat VE	VE	
ALB	Median	2,33	2,44	3,01	3,02	3,04	2,16	2,28	2,76	2,78	2,07
	Minimum	2,30	2,41	2,81	2,84	2,86	1,83	1,98	2,49	2,52	1,89
	Maximum	2,49	2,78	3,53	3,49	3,47	3,11	2,98	3,51	3,46	2,53
					BSnat				BSnat VE	BSnat VE	
GEL	Median	2,44	2,43	2,98	2,80	2,96	2,23	2,31	2,87	2,82	1,96
	Minimum	2,29	2,43	2,82	2,79	2,79	1,89	1,92	2,58	2,58	1,65
	Maximum	2,51	2,55	2,99	3,02	3,25	2,46	2,68	3,22	3,14	2,21
									BSnat VE		

Tab. 14: Natrium-Konzentration (mmol/L) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle fünf Messzeitpunkte.

Angabe von Median, Minimum und Maximum. Grau unterlegte Felder geben eine intragruppenspezifische Signifikanz ($P < 0,05$) zu einem bestimmten Messzeitpunkt an.

Natrium (mmol/L)		Kontrolle					CVVH				
		BSnat	BSSys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSSys	ZM	ZBS	VE
NaCl	Median	139,00	139,00	139,50	139,50	139,00	139,50	140,00	141,00	140,00	139,00
	Minimum	139,00	137,00	139,00	139,00	139,00	137,00	138,00	138,00	139,00	137,00
	Maximum	142,00	142,00	142,00	143,00	142,00	144,00	143,00	142,00	141,00	140,00
HES130	Median	141,50	140,50	141,50	141,50	141,00	142,00	141,00	141,50	142,00	141,00
	Minimum	140,00	139,00	139,00	139,00	139,00	138,00	138,00	139,00	138,00	138,00
	Maximum	142,00	142,00	142,00	142,00	143,00	144,00	144,00	144,00	144,00	143,00
HES200	Median	140,00	140,00	140,50	141,00	142,00	140,00	141,00	141,50	141,00	141,00
	Minimum	138,00	138,00	137,00	137,00	137,00	139,00	139,00	140,00	139,00	139,00
	Maximum	144,00	142,00	145,00	144,00	144,00	143,00	142,00	145,00	143,00	143,00
ALB	Median	141,00	140,00	140,00	140,00	141,00	140,00	139,00	139,00	139,00	139,00
	Minimum	136,00	136,00	137,00	136,00	136,00	136,00	137,00	137,00	137,00	136,00
	Maximum	142,00	141,00	141,00	141,00	142,00	142,00	143,00	143,00	144,00	142,00
GEL	Median	140,00	140,50	139,50	140,00	139,00	140,00	142,00	142,00	142,00	142,00
	Minimum	137,00	139,00	138,00	138,00	138,00	135,00	138,00	140,00	138,00	139,00
	Maximum	142,00	143,00	143,00	143,00	144,00	142,00	144,00	144,00	144,00	143,00
									Bsnat		

Tab. 15: Kalium-Konzentration (mmol/L) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle fünf Messzeitpunkte.

Angabe von Median, Minimum und Maximum. Orange unterlegte Felder bedeuten eine Signifikanz ($P < 0,05$) gleicher Messzeitpunkte zwischen Kontroll- und CVVH-Gruppe. Grau unterlegte Felder geben eine intragruppenspezifische Signifikanz ($P < 0,05$) zu einem bestimmten Messzeitpunkt an.

Kalium (mmol/L)		Kontrolle					CVVH				
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
NaCl	Median	4,00	4,10	4,60	4,65	4,55	3,80	4,00	4,80	4,90	4,20
	Minimum	3,40	3,90	3,90	4,00	4,20	2,80	3,50	4,60	4,60	4,10
	Maximum	4,60	4,50	5,00	5,00	4,90	4,20	4,20	5,60	5,60	5,20
									BSnat	BSnat	
HES130	Median	3,45	3,70	4,25	4,40	4,30	3,70	3,90	4,45	4,50	4,00
	Minimum	3,00	3,60	4,00	4,00	3,90	2,90	3,30	4,10	4,30	3,70
	Maximum	3,80	3,90	5,00	5,10	4,80	3,80	4,10	4,60	4,60	4,40
				BSnat	BSnat BSsys				BSnat	BSnat	
HES200	Median	3,70	3,75	4,40	4,45	4,50	3,80	4,00	4,45	4,50	3,90
	Minimum	3,40	3,60	4,10	4,20	4,20	3,00	3,10	4,20	4,20	3,70
	Maximum	4,10	4,20	4,70	4,60	4,70	3,90	4,30	5,20	5,00	4,60
				BSnat	BSnat	BSnat BSsys			BSnat	BSnat	
ALB	Median	4,00	4,20	4,40	4,30	4,40	3,90	4,00	4,40	4,50	4,10
	Minimum	3,20	3,40	4,10	4,20	4,20	3,70	3,70	4,30	4,20	3,60
	Maximum	4,70	4,70	4,90	4,90	5,20	4,10	4,30	4,90	5,00	4,70
									BSnat	BSnat BSsys	
GEL	Median	3,75	4,05	4,42	4,35	4,40	3,60	3,80	4,40	4,40	4,20
	Minimum	3,20	3,50	3,80	3,50	3,90	3,10	3,40	4,20	4,20	3,50
	Maximum	3,90	4,30	4,80	4,80	4,60	3,80	3,90	4,60	4,70	5,00
				BSnat	BSnat	BSnat			BSnat	BSnat	

Tab. 16: Calcium-Konzentration (mmol/L) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle fünf Messzeitpunkte.

Angabe von Median sowie Minimum und Maximum. Orange unterlegte Felder bedeuten eine Signifikanz ($P < 0,05$) gleicher Messzeitpunkte zwischen Kontroll- und CVVH-Gruppe. Grau unterlegte Felder geben eine intragruppenspezifische Signifikanz ($P < 0,05$) zu einem bestimmten Messzeitpunkt an.

Calcium (mmol/L)		Kontrolle					CVVH				
		BSnat	BSSys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSSys	ZM	ZBS	VE
NaCl	Median	2,63	2,51	2,39	2,36	2,26	2,78	2,66	2,51	2,45	2,40
	Minimum	2,61	2,46	2,34	2,31	2,17	2,66	2,48	2,35	2,27	2,21
	Maximum	2,74	2,67	2,58	2,47	2,35	2,92	2,84	2,72	2,67	2,72
		ZBS VE	VE				ZBS VE				
HES130	Median	2,71	2,56	2,45	2,40	2,26	2,76	2,52	2,48	2,46	2,45
	Minimum	2,54	2,17	2,21	2,23	2,18	2,53	2,40	2,16	2,36	2,32
	Maximum	2,82	2,60	2,70	2,55	2,49	2,83	2,59	2,66	2,60	2,57
		ZBS VE					ZBS VE				
HES200	Median	2,70	2,46	2,38	2,24	2,22	2,70	2,46	2,45	2,25	2,28
	Minimum	2,62	2,39	2,11	2,07	2,08	2,52	2,15	2,12	2,14	2,15
	Maximum	2,92	2,58	2,54	2,43	2,37	2,98	2,81	2,77	2,67	2,61
		ZBS VE	VE				ZBS VE				
ALB	Median	2,68	2,64	2,51	2,43	2,38	2,65	2,57	2,58	2,57	2,52
	Minimum	2,45	2,51	2,30	2,30	2,27	2,58	2,52	2,50	2,44	2,38
	Maximum	3,00	2,98	2,77	2,68	2,54	3,08	3,03	2,81	2,75	2,69
		ZBS VE	VE				VE				
GEL	Median	2,68	2,54	2,29	2,24	2,21	2,75	2,65	2,49	2,45	2,39
	Minimum	2,47	2,32	2,16	2,16	2,04	2,52	2,37	2,25	2,18	2,21
	Maximum	2,72	2,65	2,61	3,50	2,47	2,90	2,81	2,70	2,61	2,63
		VE	VE				ZBS VE	ZBS VE			

Tab. 17: Chlorid-Konzentration (mmol/L) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle fünf Messzeitpunkte.
Angabe von Median, Minimum und Maximum. Grau unterlegte Felder geben eine intragruppenspezifische Signifikanz ($P < 0,05$) zu einem bestimmten Messzeitpunkt an.

Chlorid (mmol/L)		Kontrolle					CVVH				
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
NaCl	Median	107,00	106,00	106,00	107,00	106,00	106,50	109,00	109,00	108,00	106,00
	Minimum	102,00	104,00	102,00	101,00	102,00	104,00	106,00	106,00	106,00	104,00
	Maximum	110,00	112,00	111,00	112,00	112,00	110,00	114,00	112,00	112,00	109,00
								BSnat VE			
HES130	Median	107,50	108,50	109,00	109,00	109,50	105,00	109,00	108,50	110,00	108,00
	Minimum	102,00	107,00	108,00	108,00	108,00	101,00	103,00	107,00	103,00	102,00
	Maximum	108,00	111,00	111,00	112,00	112,00	111,00	113,00	112,00	113,00	110,00
					BSnat	BSnat		BSnat	BSnat	BSnat	
HES200	Median	107,00	108,50	108,50	108,50	110,00	106,00	109,00	109,00	108,00	108,50
	Minimum	104,00	105,00	107,00	107,00	108,00	104,00	106,00	107,00	108,00	106,00
	Maximum	108,00	110,00	110,00	111,00	112,00	108,00	111,00	112,00	112,00	110,00
						BSnat			BSnat		
ALB	Median	105,00	106,00	105,00	106,00	106,00	105,00	107,00	106,00	107,00	105,00
	Minimum	97,00	97,00	101,00	103,00	102,00	100,00	102,00	101,00	101,00	101,00
	Maximum	107,00	108,00	107,00	107,00	108,00	109,00	111,00	111,00	112,00	109,00
GEL	Median	104,50	104,50	106,00	106,00	105,50	105,00	107,00	106,00	106,00	106,00
	Minimum	103,00	104,00	102,00	103,00	103,00	98,00	101,00	102,00	100,00	102,00
	Maximum	108,00	108,00	107,00	106,00	107,00	109,00	110,00	110,00	111,00	110,00

Tab. 18: Kreatinin-Konzentration (mg/dL) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle fünf Messzeitpunkte.
Angabe von Median, Minimum und Maximum. Grau unterlegte Felder geben eine intragruppenspezifische Signifikanz ($P < 0,05$) zu einem bestimmten Messzeitpunkt an.

Kreatinin (mg/dL)		Kontrolle					CVVH				
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
NaCl	Median	1,05	1,05	1,12	1,09	1,14	1,07	1,01	1,17	1,20	0,95
	Minimum	0,93	0,86	0,93	0,91	0,91	0,89	0,86	1,06	1,05	0,92
	Maximum	1,29	1,55	1,51	1,49	1,49	1,23	1,22	1,31	1,35	1,18
				BSsys		BSsys			BSsys VE	BSsys VE	
HES130	Median	1,20	1,15	1,26	1,24	1,28	0,94	0,88	1,00	1,02	0,88
	Minimum	0,80	0,70	0,72	0,69	0,76	0,86	0,78	0,90	0,86	0,77
	Maximum	1,42	1,40	1,62	1,62	1,78	1,16	1,00	1,16	1,19	1,06
			BSsys			BSsys					
HES200	Median	1,05	0,99	1,19	1,20	1,28	1,07	1,13	1,21	1,18	0,96
	Minimum	0,90	0,72	0,79	0,75	0,79	0,73	0,66	0,76	0,74	0,60
	Maximum	1,33	1,53	2,19	2,17	2,23	1,14	1,17	1,46	1,49	1,42
						BSsys			BSsys VE		
ALB	Median	1,03	1,02	1,05	1,07	1,05	1,07	1,01	1,13	1,14	0,94
	Minimum	0,67	0,71	0,80	0,83	0,86	0,80	0,77	0,80	0,80	0,67
	Maximum	1,38	1,37	1,35	1,39	1,37	1,21	1,18	1,29	1,30	1,19
									BSsys VE	BSsys VE	
GEL	Median	1,05	0,99	1,09	1,10	1,10	1,16	1,13	1,26	1,26	1,08
	Minimum	0,89	0,80	0,87	0,88	0,84	0,98	1,03	1,00	1,06	0,87
	Maximum	1,28	1,29	1,42	1,40	1,37	1,37	1,29	1,42	1,45	1,31
									BSsys VE	BSsys VE	

Tab. 19: Harnstoff-Konzentration (mg/dL) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle fünf Messzeitpunkte.

Angabe von Median, Minimum und Maximum. Grau unterlegte Felder geben eine intragruppenspezifische Signifikanz ($P < 0,05$) zu einem bestimmten Messzeitpunkt an.

Harnstoff (mg/dL)		Kontrolle					CVVH				
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
NaCl	Median	21,50	23,00	27,00	28,00	32,00	19,50	21,50	29,00	29,00	27,00
	Minimum	18,00	19,00	25,00	22,00	23,00	16,00	16,00	25,00	25,00	23,00
	Maximum	26,00	35,00	39,00	40,00	46,00	33,00	32,00	37,00	37,00	33,00
						BSnat			BSnat	BSnat BSsys	
HES130	Median	25,00	24,50	29,50	29,50	31,50	18,00	18,00	27,00	26,00	28,00
	Minimum	12,00	15,00	19,00	18,00	20,00	15,00	17,00	13,60	25,00	21,00
	Maximum	29,00	29,00	36,00	37,00	39,00	27,00	28,00	37,00	38,00	34,00
						BSnat BSsys				BSnat BSsys	
HES200	Median	24,50	25,50	34,00	35,50	38,50	22,00	24,00	34,00	35,00	35,50
	Minimum	16,00	18,00	27,00	28,00	31,00	15,00	19,00	22,00	22,00	20,00
	Maximum	34,00	35,00	47,00	47,00	53,00	28,00	33,00	46,00	47,00	44,00
					BSnat	BSnat BSsys				BSnat BSsys	
ALB	Median	25,00	27,00	32,00	33,00	35,00	23,00	24,00	34,00	35,00	32,00
	Minimum	17,00	18,00	28,00	29,00	32,00	22,00	22,00	25,00	26,00	21,00
	Maximum	31,00	32,00	40,00	40,00	43,00	35,00	39,00	48,00	49,00	40,00
						BSnat BSsys			BSnat	BSnat BSsys	
GEL	Median	22,00	25,00	35,00	35,50	39,50	21,00	23,00	26,00	27,00	25,00
	Minimum	15,00	16,00	23,00	23,00	26,00	15,00	17,00	23,00	24,00	20,00
	Maximum	27,00	31,00	45,00	47,00	54,00	24,00	26,00	31,00	32,00	29,00
					BSnat	BSnat BSsys			BSnat	BSnat BSsys	

Tab. 20: Laktat-Konzentration (mg/dL) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle fünf Messzeitpunkte.

Angabe von Median, Minimum und Maximum. Orange unterlegte Felder bedeuten eine Signifikanz ($P < 0,05$) gleicher Messzeitpunkte zwischen Kontroll- und CVVH-Gruppe. Grau unterlegte Felder geben eine intragruppenspezifische Signifikanz ($P < 0,05$) zu einem bestimmten Messzeitpunkt an.

Laktat (mg/dL)		Kontrolle					CVVH				
		BSnat	BSSys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSSys	ZM	ZBS	VE
NaCl	Median	13,50	12,35	10,40	9,75	9,95	13,75	11,00	8,50	8,50	13,45
	Minimum	9,60	6,70	9,30	8,80	5,90	8,70	6,30	6,20	6,20	8,10
	Maximum	34,90	15,90	12,10	12,40	11,10	73,10	82,20	11,10	10,80	18,50
							ZBS				
HES130	Median	24,90	18,80	9,05	9,10	8,90	22,20	13,60	9,30	9,60	13,40
	Minimum	11,70	9,90	7,90	7,90	8,00	16,00	8,60	6,60	6,30	9,20
	Maximum	54,50	39,70	10,40	10,80	11,60	38,50	23,10	10,50	10,90	18,50
		ZM					ZM				
	ZBS					ZBS					
	VE										
HES200	Median	17,55	11,50	9,10	8,85	8,85	14,20	9,60	9,60	9,80	14,80
	Minimum	12,70	7,70	7,20	7,10	7,20	9,80	7,70	7,70	8,00	12,90
	Maximum	81,30	60,30	13,50	12,90	11,90	32,50	34,30	10,60	10,60	17,60
		ZBS					ZM				ZM
	VE										
ALB	Median	13,60	10,20	8,60	8,70	8,50	17,40	11,90	8,60	9,75	14,30
	Minimum	7,80	6,80	7,70	7,60	7,50	9,80	7,20	5,40	5,10	9,40
	Maximum	28,80	39,80	11,80	10,70	9,70	24,60	26,60	11,60	11,10	21,60
		VE					ZM				
	ZBS					ZBS					
GEL	Median	14,80	9,65	9,75	11,80	10,30	24,70	13,80	9,50	9,70	14,30
	Minimum	10,30	7,60	5,10	5,30	6,00	7,30	5,90	5,00	5,10	7,70
	Maximum	22,00	16,40	13,60	35,00	19,90	42,60	38,10	12,20	13,10	16,40
							ZM				
	ZBS					ZBS					

Tab. 21: Glukose-Konzentration (mg/dL) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle fünf Messzeitpunkte.

Angabe von Median, Minimum und Maximum. Orange unterlegte Felder bedeuten eine Signifikanz ($P < 0,05$) gleicher Messzeitpunkte zwischen Kontroll- und CVVH-Gruppe. Grau unterlegte Felder geben eine intragruppenspezifische Signifikanz ($P < 0,05$) zu einem bestimmten Messzeitpunkt an.

Glukose (mg/dL)		Kontrolle					CVVH				
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
NaCl	Median	87,00	98,00	76,00	77,50	73,00	106,50	98,50	97,00	96,00	87,00
	Minimum	64,00	60,00	32,00	33,00	30,00	92,00	95,00	89,00	83,00	82,00
	Maximum	103,00	104,00	105,00	104,00	91,00	112,00	115,00	98,00	102,00	138,00
			VE								
HES130	Median	104,50	136,50	105,50	104,50	101,00	103,00	120,00	98,50	101,00	141,00
	Minimum	58,00	84,00	74,00	71,00	71,00	98,00	108,00	82,00	81,00	79,00
	Maximum	141,00	144,00	116,00	113,00	109,00	143,00	146,00	113,00	114,00	158,00
			BSnat VE								
HES200	Median	92,50	118,00	90,50	86,00	80,00	89,00	111,00	96,00	94,00	112,00
	Minimum	58,00	82,00	75,00	72,00	62,00	57,00	73,00	66,00	66,00	78,00
	Maximum	114,00	144,00	109,00	107,00	100,00	101,00	117,00	106,00	103,00	150,00
			ZBS VE								
ALB	Median	95,00	100,00	78,00	74,00	74,00	108,00	90,00	86,00	85,00	88,00
	Minimum	51,00	71,00	73,00	73,00	46,00	79,00	77,00	62,00	54,00	53,00
	Maximum	121,00	104,00	98,00	99,00	90,00	114,00	111,00	105,00	97,00	161,00
			VE								
GEL	Median	101,00	92,00	75,00	74,50	77,50	109,00	99,00	93,00	92,00	90,00
	Minimum	68,00	72,00	60,00	57,00	53,00	89,00	80,00	82,00	82,00	67,00
	Maximum	140,00	123,00	111,00	111,00	104,00	124,00	108,00	109,00	108,00	151,00

Tab. 22: Protein-Konzentration (g/dL) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle fünf Messzeitpunkte.

Angabe von Median, Minimum und Maximum. Orange unterlegte Felder bedeuten eine Signifikanz ($P < 0,05$) gleicher Messzeitpunkte zwischen Kontroll- und CVVH-Gruppe. Grau unterlegte Felder geben eine intragruppenspezifische Signifikanz ($P < 0,05$) zu einem bestimmten Messzeitpunkt an.

Protein (g/dL)		Kontrolle					CVVH				
		BSnat	BSSys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSSys	ZM	ZBS	VE
NaCl	Median	5,50	5,40	5,15	5,10	5,15	5,25	4,70	4,70	4,60	4,60
	Minimum	4,70	4,50	4,80	4,70	4,50	4,70	4,30	4,60	4,50	4,50
	Maximum	5,90	6,20	5,60	5,60	5,60	6,30	5,90	5,10	5,00	4,90
		BSSys					BSSys				
HES130	Median	5,10	4,20	4,60	4,55	4,55	5,00	4,00	4,20	4,30	4,40
	Minimum	4,60	3,60	4,20	4,20	4,20	2,48	3,70	3,75	4,00	4,00
	Maximum	5,70	4,90	5,20	5,10	5,20	5,60	4,40	4,70	4,80	4,80
		BSSys					BSSys				
HES200	Median	5,15	4,50	4,65	4,60	4,50	5,10	4,10	4,40	4,40	4,30
	Minimum	4,30	3,60	3,90	3,80	3,90	4,90	3,90	4,00	4,00	4,10
	Maximum	6,60	5,30	5,40	5,30	5,30	5,80	4,60	5,00	4,90	4,80
		BSSys ZBS VE					BSSys VE				
ALB	Median	5,40	5,30	5,30	5,30	5,20	5,30	5,10	5,30	5,20	5,20
	Minimum	4,80	4,70	4,80	4,60	4,80	4,70	4,70	4,80	4,80	4,80
	Maximum	5,70	5,60	5,60	5,60	5,50	6,30	6,10	6,00	5,90	5,90
GEL	Median	5,00	4,50	4,60	4,65	4,55	5,40	4,60	4,70	4,60	4,30
	Minimum	4,80	4,40	4,40	4,40	4,40	4,60	3,90	4,00	3,90	4,00
	Maximum	5,80	5,20	5,30	5,20	5,10	5,70	4,90	5,10	5,10	5,10
		BSSys ZBS VE					BSSys ZBS VE				

Tab. 23: Albumin-Konzentration (g/dL) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle fünf Messzeitpunkte.

Angabe von Median, Minimum und Maximum. Orange unterlegte Felder bedeuten eine Signifikanz ($P < 0,05$) gleicher Messzeitpunkte zwischen Kontroll- und CVVH-Gruppe. Grau unterlegte Felder geben eine intragruppenspezifische Signifikanz ($P < 0,05$) zu einem bestimmten Messzeitpunkt an.

Albumin (g/dL)		Kontrolle					CVVH				
		BSnat	BSSys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSSys	ZM	ZBS	VE
NaCl	Median	2,90	2,70	2,85	2,85	2,75	3,20	2,85	3,00	2,90	2,90
	Minimum	2,70	2,40	2,60	2,50	2,50	2,30	2,10	2,90	2,80	2,80
	Maximum	3,60	3,40	3,40	3,20	3,30	3,40	4,60	3,20	3,10	3,00
		BSsys ZBS VE									
HES130	Median	3,15	2,50	2,75	2,70	2,70	3,50	2,80	3,00	3,00	2,90
	Minimum	2,80	2,30	2,30	2,30	2,40	3,00	2,30	2,60	2,80	2,60
	Maximum	3,60	2,90	3,10	3,00	3,00	3,70	3,00	3,10	3,10	3,20
		BSsys					BSsys				
HES200	Median	2,95	2,55	2,70	2,60	2,55	3,30	2,50	2,60	2,60	2,70
	Minimum	2,70	2,20	2,10	2,20	2,10	2,90	2,30	2,50	2,40	2,30
	Maximum	3,60	2,80	2,80	2,80	2,80	3,50	2,80	3,10	3,00	3,00
		BSsys ZBS VE					BSsys VE				
ALB	Median	3,00	3,10	3,30	3,20	3,40	3,20	3,40	3,60	3,60	3,50
	Minimum	2,50	2,80	2,70	2,70	2,70	2,50	2,90	3,00	2,70	3,00
	Maximum	3,00	3,30	3,50	3,50	3,60	3,80	3,70	4,00	3,90	4,00
				BSnat	BSnat	BSnat			BSnat BSsy		BSnat BSsys
GEL	Median	3,25	2,60	2,70	2,60	2,55	3,20	2,50	2,60	2,50	2,50
	Minimum	2,70	2,20	2,20	2,10	2,10	2,70	2,00	2,00	1,90	1,90
	Maximum	3,60	3,00	3,10	3,20	3,00	3,60	2,80	2,80	2,80	2,70
		BSsys VE					ZBS VE				

Tab. 24: Kolloidosmotischer Druck (KOD) (mmHg) im Blutplasma von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle fünf Messzeitpunkte.
Angabe von Median, Minimum und Maximum.

KOD (mmHg)		Kontrolle					CVVH				
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
NaCl	Median	10,97	9,88	10,93	10,75	11,43	10,40	9,58	9,55	9,80	9,65
	Minimum	10,05	8,75	9,05	8,50	7,80	8,30	7,70	6,85	6,90	6,60
	Maximum	14,30	10,60	12,60	11,70	13,00	13,05	10,90	12,50	11,60	10,50
HES130	Median	11,53	10,80	11,10	10,75	10,72	12,85	10,90	9,80	9,10	9,10
	Minimum	9,25	8,75	8,60	7,20	6,95	7,80	8,40	8,45	7,00	8,15
	Maximum	12,90	11,40	13,30	14,10	13,80	13,10	11,15	11,35	10,60	11,95
HES200	Median	10,75	11,68	10,75	11,25	10,20	11,35	10,70	10,25	9,55	8,35
	Minimum	7,00	10,80	7,70	7,90	6,10	9,35	6,60	4,60	4,20	6,65
	Maximum	13,50	13,00	12,50	13,00	11,50	12,40	12,65	13,55	14,10	14,85
ALB	Median	11,35	12,40	12,40	12,45	13,30	12,25	12,05	12,30	11,25	11,80
	Minimum	7,60	8,95	7,20	8,75	7,10	3,60	3,90	8,20	5,00	6,90
	Maximum	12,00	14,80	13,50	14,05	13,60	13,30	13,70	15,05	13,75	14,85
GEL	Median	11,93	11,48	13,28	11,65	10,60	9,90	10,89	11,60	11,35	12,00
	Minimum	7,00	7,40	9,75	6,20	7,80	4,35	6,30	7,60	9,30	3,06
	Maximum	12,55	13,30	14,20	14,55	14,00	13,55	13,55	14,50	12,80	13,60

Tab. 25: Osmolalität (mosmol/kg) im Blutplasma von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle fünf Messzeitpunkte.
Angabe von Median, Minimum und Maximum. Grau unterlegte Felder geben eine intragruppenspezifische Signifikanz ($P < 0,05$) zu einem bestimmten Messzeitpunkt an.

Osmolalität (mosmol/kg)		Kontrolle					CVVH				
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
NaCl	Median	289,00	289,00	290,50	294,00	291,50	291,50	292,50	292,00	293,00	290,00
	Minimum	284,00	283,00	284,00	281,00	286,00	286,00	287,00	290,00	287,00	287,00
	Maximum	357,00	304,00	314,00	296,00	301,00	311,00	297,00	306,00	295,00	294,00
HES130	Median	293,50	295,50	291,00	291,50	293,50	291,00	291,00	294,00	296,00	292,00
	Minimum	286,00	284,00	289,00	288,00	274,00	290,00	287,00	287,00	288,00	285,00
	Maximum	304,00	301,00	304,00	324,00	303,00	299,00	300,00	296,00	300,00	295,00
HES200	Median	288,50	287,00	295,50	299,50	296,00	289,00	292,00	295,00	298,00	295,00
	Minimum	274,00	280,00	287,00	293,00	286,00	281,00	283,00	284,00	288,00	290,00
	Maximum	300,00	300,00	302,00	308,00	300,00	291,00	299,00	299,00	304,00	304,00
ALB	Median	289,00	287,00	289,00	290,00	293,00	292,00	287,00	291,00	292,00	291,00
	Minimum	283,00	284,00	278,00	281,00	279,00	285,00	285,00	278,00	280,00	282,00
	Maximum	298,00	291,00	294,00	294,00	295,00	299,00	299,00	301,00	298,00	311,00
GEL	Median	290,00	288,50	286,50	289,50	289,00	291,00	289,00	291,00	293,00	293,00
	Minimum	286,00	286,00	280,00	284,00	278,00	282,00	284,00	284,00	287,00	285,00
	Maximum	293,00	291,00	293,00	300,00	294,00	307,00	307,00	306,00	299,00	299,00

Tab. 26: Aspartat-Aminotransferase (AST)-Konzentration (U/L) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle fünf Messzeitpunkte.

Angabe von Median, Minimum und Maximum. Grau unterlegte Felder geben eine intragruppenspezifische Signifikanz ($P < 0,05$) zu einem bestimmten Messzeitpunkt an.

AST (U/L)		Kontrolle					CVVH				
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
NaCl	Median	29,50	32,00	41,00	42,00	47,00	27,50	27,00	32,00	32,00	37,00
	Minimum	15,00	21,00	23,00	23,00	23,00	22,00	22,00	27,00	28,00	28,00
	Maximum	54,00	55,00	483,00	456,00	383,00	39,00	38,00	43,00	40,00	42,00
											BSsys
HES130	Median	42,50	36,00	54,50	55,50	62,50	24,00	22,00	38,00	38,00	48,00
	Minimum	17,00	21,00	33,00	36,00	42,00	20,00	17,00	31,00	32,00	40,00
	Maximum	46,00	51,00	84,00	85,00	98,00	58,00	48,00	59,00	61,00	72,00
					BSsys	BSnat BSsys				BSsys	BSnat BSsys
HES200	Median	24,50	24,50	50,50	52,00	60,50	34,00	31,00	48,00	48,00	61,50
	Minimum	16,00	15,00	42,00	44,00	48,00	24,00	26,00	38,00	37,00	48,00
	Maximum	37,00	35,00	63,00	66,00	89,00	285,00	418,00	544,00	527,00	502,00
					BSsys	BSnat BSsys					BSnat BSsys
ALB	Median	25,00	29,00	35,00	36,00	40,00	24,00	29,00	31,00	32,50	34,00
	Minimum	17,00	19,00	19,00	20,00	22,00	18,00	17,00	23,00	25,00	24,00
	Maximum	43,00	46,00	51,00	52,00	62,00	58,00	53,00	74,00	78,00	572,00
						BSnat BSsys					BSnat BSsys
GEL	Median	33,00	30,00	36,50	38,00	39,00	32,00	29,00	30,00	29,00	40,00
	Minimum	28,00	23,00	24,00	24,00	30,00	20,00	17,00	23,00	24,00	26,00
	Maximum	64,00	55,00	268,00	244,00	200,00	57,00	44,00	49,00	50,00	56,00
						BSsys					BSsys

Tab. 27: Alanin-Aminotransferase (ALT)-Konzentration im Blut (U/L) von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle fünf Messzeitpunkte.

Angabe von Median, Minimum und Maximum. Orange unterlegte Felder bedeuten eine Signifikanz ($P < 0,05$) gleicher Messzeitpunkte zwischen Kontroll- und CVVH-Gruppe. Grau unterlegte Felder geben eine intragruppenspezifische Signifikanz ($P < 0,05$) zu einem bestimmten Messzeitpunkt an.

ALT (U/L)		Kontrolle					CVVH				
		BSnat	BSSys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSSys	ZM	ZBS	VE
NaCI	Median	48,00	49,00	49,00	48,00	47,50	50,50	45,50	52,00	51,00	49,00
	Minimum	37,00	38,00	42,00	40,00	39,00	22,00	21,00	40,00	39,00	40,00
	Maximum	85,00	79,00	84,00	84,00	85,00	80,00	72,00	76,00	74,00	74,00
							BSSys				
HES130	Median	49,50	40,00	44,00	43,00	43,00	51,00	38,00	44,50	44,00	46,00
	Minimum	33,00	26,00	30,00	27,00	30,00	37,00	29,00	32,00	32,00	33,00
	Maximum	72,00	60,00	66,00	66,00	65,00	72,00	60,00	57,00	66,00	65,00
		BSSys ZBS					BSSys				
HES200	Median	38,00	31,50	33,00	33,00	32,50	51,00	40,00	42,00	43,00	46,00
	Minimum	32,00	26,00	27,00	26,00	26,00	39,00	27,00	29,00	29,00	32,00
	Maximum	59,00	48,00	54,00	52,00	53,00	76,00	60,00	67,00	65,00	66,00
		BSSys ZBS					BSSys				
ALB	Median	45,00	40,00	38,00	36,00	38,00	52,00	43,00	41,00	39,00	40,00
	Minimum	43,00	35,00	31,00	31,00	30,00	42,00	35,00	34,00	31,00	30,00
	Maximum	58,00	51,00	48,00	46,00	46,00	61,00	53,00	52,00	51,00	64,00
		ZM ZBS VE	VE				ZBS VE				
GEL	Median	53,50	42,50	45,00	44,50	45,50	50,00	38,00	39,00	39,00	40,00
	Minimum	42,00	34,00	36,00	35,00	34,00	47,00	36,00	36,00	36,00	36,00
	Maximum	64,00	54,00	54,00	56,00	53,00	78,00	63,00	65,00	67,00	68,00
		BSSys VE					BSSys ZBS VE				

Tab. 28: Laktat-Dehydrogenase (LDH)-Konzentration (U/L) im Blut von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle fünf Messzeitpunkte.

Angabe von Median, Minimum und Maximum. Grau unterlegte Felder geben eine intragruppenspezifische Signifikanz ($P < 0,05$) zu einem bestimmten Messzeitpunkt an.

LDH (U/L)		Kontrolle					CVVH				
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
NaCl	Median	410,50	395,00	438,50	438,00	437,00	418,50	389,50	435,00	424,00	472,00
	Minimum	323,00	319,00	327,00	321,00	311,00	360,00	316,00	337,00	330,00	329,00
	Maximum	540,00	459,00	609,00	579,00	621,00	562,00	514,00	553,00	569,00	552,00
							BSsys				
HES130	Median	441,50	346,00	355,50	369,00	374,00	389,00	317,00	355,50	369,00	376,00
	Minimum	354,00	281,00	331,00	334,00	301,00	342,00	284,00	333,00	318,00	334,00
	Maximum	511,00	415,00	410,00	396,00	410,00	621,00	480,00	526,00	518,00	537,00
		BSsys					BSsys ZBS				BSsys
HES200	Median	437,50	396,00	390,50	389,50	404,50	400,00	348,00	387,00	393,00	397,50
	Minimum	369,00	310,00	339,00	335,00	334,00	372,00	294,00	339,00	329,00	363,00
	Maximum	580,00	450,00	486,00	494,00	509,00	511,00	384,00	456,00	451,00	467,00
							BSsys				
ALB	Median	445,00	371,00	340,00	331,00	339,00	383,00	323,00	327,00	357,00	338,00
	Minimum	363,00	304,00	285,00	271,00	262,00	290,00	243,00	258,00	269,00	291,00
	Maximum	506,00	421,00	416,00	404,00	388,00	472,00	404,00	406,00	434,00	680,00
		ZM ZBS					BSsys				
GEL	Median	459,50	367,50	377,50	378,50	390,00	465,00	358,00	385,00	375,00	386,00
	Minimum	333,00	263,00	276,00	273,00	261,00	375,00	297,00	307,00	315,00	290,00
	Maximum	493,00	428,00	424,00	439,00	417,00	564,00	437,00	482,00	476,00	465,00
		BSsys VE					BSsys ZBS				

12.2 Statistiktabelle für die histologischen Parameter

Tab. 29: Scoringergebnisse für den sinusoidalen Blutstau von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle drei Leberläppchenbereiche.

Angabe von Mittelwert, Median, Minimum und Maximum. Orange unterlegte Felder bedeuten eine Signifikanz ($P < 0,05$) gleicher Leberläppchenbereiche zwischen Kontroll- und CVVH-Gruppe. Grau unterlegte Felder geben eine intergruppenspezifische Signifikanz ($P < 0,05$) gleicher Leberläppchenbereiche innerhalb der Kontroll- resp. der CVVH-Gruppen an.

Sinusoidaler Blutstau		Kontrolle			CVVH		
		periportal	intermediär	zentrolobulär	periportal	intermediär	zentrolobulär
NaCl	Mittelwert	1,19	1,00	0,81	0,32	0,56	0,44
	Median	1	1	1	0	1	0
	Minimum	0	0	0	0	0	0
	Maximum	3	3	3	1	1	1
		HES130, HES200, ALB, GEL					
HES130	Mittelwert	0,67	0,85	0,88	0,65	0,97	1,14
	Median	1	1	1	0	1	1
	Minimum	0	0	0	0	0	0
	Maximum	1	2	2	3	3	3
				HES200, ALB	NaCl	NaCl, ALB, GEL	NaCl, ALB, GEL
HES200	Mittelwert	0,79	0,79	0,58	0,76	0,91	0,92
	Median	1	1	1	1	1	1
	Minimum	0	0	0	0	0	0
	Maximum	1	1	1	2	2	3
					NaCl, HES130, ALB, GEL	NaCl, ALB, GEL	NaCl, ALB, GEL
ALB	Mittelwert	0,78	0,79	0,53	0,54	0,49	0,37
	Median	1	1	1	0	0	0
	Minimum	0	0	0	0	0	0
	Maximum	1	1	1	2	2	2
					NaCl		
GEL	Mittelwert	0,91	0,97	0,99	0,44	0,56	0,55
	Median	1	1	1	0	1	1
	Minimum	0	0	0	0	0	0
	Maximum	2	3	3	2	1	1
		HES130		HES130, ALB			ALB

Tab. 30: Scoringergebnisse für die hepatozelluläre Vakuolisierung von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle drei Leberläppchenbereiche.

Angabe von Mittelwert, Median, Minimum und Maximum. Orange unterlegte Felder bedeuten eine Signifikanz ($P < 0,05$) gleicher Leberläppchenbereiche zwischen Kontroll- und CVVH-Gruppe. Grau unterlegte Felder geben eine intergruppenspezifische Signifikanz ($P < 0,05$) gleicher Leberläppchenbereiche innerhalb der Kontroll- resp. der CVVH-Gruppen an.

Hepatozelluläre Vakuolisierung		Kontrolle			CVVH		
		periportal	intermediär	zentrolobulär	periportal	intermediär	zentrolobulär
NaCl	Mittelwert	0,46	0,47	0,45	0,38	0,35	0,25
	Median	0	0	0	0	0	0
	Minimum	0	0	0	0	0	0
	Maximum	2	2	1	2	2	2
		HES130					
HES130	Mittelwert	1,68	1,17	0,89	0,65	0,29	0,07
	Median	2	1	0	1	0	0
	Minimum	0	0	0	0	0	0
	Maximum	3	3	3	2	2	1
		NaCl, HES200, ALB, GEL	NaCl, GEL	NaCl, GEL	NaCl		
HES200	Mittelwert	1,30	1,45	1,18	0,55	0,39	0,33
	Median	1	2	1	0	0	0
	Minimum	0	0	0	0	0	0
	Maximum	3	3	3	2	2	2
		NaCl	NaCl, GEL	NaCl, HES130, ALB, GEL	NaCl		HES130
ALB	Mittelwert	1,08	1,33	0,85	0,71	0,51	0,33
	Median	1	1	1	0	0	0
	Minimum	0	0	0	0	0	0
	Maximum	3	3	3	3	3	3
		NaCl	NaCl, GEL	NaCl, GEL	NaCl		
GEL	Mittelwert	1,19	0,69	0,41	0,58	0,30	0,30
	Median	1	0	0	1	0	0
	Minimum	0	0	0	0	0	0
	Maximum	3	3	2	2	2	2
		NaCl			NaCl		HES130

Tab. 31: Scoringergebnisse für die hepatozelluläre Ödematisierung von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle drei Leberläppchenbereiche.

Angabe von Mittelwert, Median, Minimum und Maximum. Orange unterlegte Felder bedeuten eine Signifikanz ($P < 0,05$) gleicher Leberläppchenbereiche zwischen Kontroll- und CVVH-Gruppe. Grau unterlegte Felder geben eine intergruppenspezifische Signifikanz ($P < 0,05$) gleicher Leberläppchenbereiche innerhalb der Kontroll- resp. der CVVH-Gruppen an.

Hepatozelluläre Ödematisierung		Kontrolle			CVVH		
		periportal	intermediär	zentrolobulär	periportal	intermediär	zentrolobulär
NaCl	Mittelwert	2,14	2,11	2,18	2,10	2,34	2,27
	Median	2	2	2,5	2	2	2
	Minimum	0	0	0	1	1	1
	Maximum	3	3	3	3	3	3
		HES130, HES200, ALB, GEL	HES200, ALB	HES200, ALB	HES200, ALB	HES200, ALB	HES200, ALB
HES130	Mittelwert	1,72	2,25	2,26	2,34	2,50	2,53
	Median	2	3	3	2	3	3
	Minimum	0	0	0	0	1	1
	Maximum	3	3	3	3	3	3
		HES200, ALB	HES200, ALB, GEL	HES200, ALB, GEL	NaCl, HES200, ALB, GEL	HES200, ALB, GEL	NaCl, HES200, ALB, GEL
HES200	Mittelwert	1,27	1,46	1,64	1,53	1,73	1,78
	Median	1	1	1,5	1	1	2
	Minimum	0	0	0	0	0	0
	Maximum	3	3	3	3	3	3
		ALB					
ALB	Mittelwert	0,96	1,55	1,85	1,24	1,72	1,98
	Median	1	1	2	1	2	2
	Minimum	0	0	0	0	0	0
	Maximum	3	3	3	3	3	3
GEL	Mittelwert	1,64	1,94	1,89	1,92	2,18	2,15
	Median	2	2	2	2	2	2
	Minimum	0	0	0	1	1	1
	Maximum	3	3	3	3	3	3
		HES200, ALB	HES200, ALB		HES200, ALB	HES200, ALB	HES200

Tab. 32: Scoringergebnisse für die Erweiterung der Dissé-Räume von Kontroll- und CVVH-Gruppen, für alle drei Leberläppchenbereiche.

Angabe von Mittelwert, Median, Minimum und Maximum. Orange unterlegte Felder bedeuten eine Signifikanz ($P < 0,05$) gleicher Leberläppchenbereiche zwischen Kontroll- und CVVH-Gruppe. Grau unterlegte Felder geben eine intergruppenspezifische Signifikanz ($P < 0,05$) gleicher Leberläppchenbereiche innerhalb der Kontroll- resp. der CVVH-Gruppen an.

Erweiterung Dissé-Räume		Kontrolle			CVVH		
		periportal	intermediär	zentrolobulär	periportal	intermediär	zentrolobulär
NaCl	Mittelwert	0,68	0,88	0,97	0,48	0,33	0,35
	Median	1	1	1	0	0	0
	Minimum	0	0	0	0	0	0
	Maximum	2	2	3	2	1	2
		HES130, HES200	HES130, HES200	HES130, HES200			
HES130	Mittelwert	0,34	0,33	0,27	0,45	0,55	0,74
	Median	0	0	0	0	0	0
	Minimum	0	0	0	0	0	0
	Maximum	2	2	2	3	3	3
HES200	Mittelwert	0,30	0,36	0,44	0,56	0,63	0,65
	Median	0	0	0	1	1	0
	Minimum	0	0	0	0	0	0
	Maximum	2	2	2	2	2	3
					HES130	NaCl, HES130	NaCl
ALB	Mittelwert	0,85	1,21	1,31	0,55	0,64	0,65
	Median	1	1	1	0	0	0
	Minimum	0	0	0	0	0	0
	Maximum	3	3	3	2	3	2
		HES130, HES200	HES130, HES200, GEL	NaCl, HES130, HES200, GEL		NaCl	
GEL	Mittelwert	0,86	0,72	0,98	0,53	0,51	0,51
	Median	1	1	1	0	0	0
	Minimum	0	0	0	0	0	0
	Maximum	2	2	3	2	2	3
		HES130, HES200	HES130, HES200	HES130, HES200			

Tab. 33: Scoringergebnisse für die Ödematisierung der Portalfelder, die Leukozyteninfiltration und Ergebnisse der Messungen des Zentralvenendurchmessers (µm) von Kontroll- und CVVH-Gruppen.

Angabe von Mittelwert, Median, Minimum und Maximum. Orange unterlegte Felder bedeuten eine Signifikanz ($P < 0,05$) zwischen Kontroll- und CVVH-Gruppe. Grau unterlegte Felder geben eine intergruppenspezifische Signifikanz ($P < 0,05$) innerhalb der Kontroll- resp. der CVVH-Gruppen an.

Ödematisierung Portalfelder		Kontrolle	CVVH	Leukozyteninfiltration		Kontrolle	CVVH	Zentralvenendurchmesser		Kontrolle	CVVH
NaCl	Mittelwert	0,48	0,36	NaCl	Mittelwert	1,8	1,91	NaCl	Mittelwert	90,92	65,65
	Median	0	0		Median	2	2		Median	76,25	65
	Minimum	0	0		Minimum	0	1		Minimum	25	25
	Maximum	2	2		Maximum	3	3		Maximum	205	125
					ALB, GEL	HES130, HES200, ALB, GEL			ALB		
HES130	Mittelwert	0,44	0,42	HES130	Mittelwert	1,72	1,56	HES130	Mittelwert	76,7	63,5
	Median	0	0		Median	2	2		Median	70	61,25
	Minimum	0	0		Minimum	0	0		Minimum	35	30
	Maximum	3	2		Maximum	3	3		Maximum	137,5	130
					ALB, GEL			ALB			
HES200	Mittelwert	0,49	0,29	HES200	Mittelwert	1,81	1,56	HES200	Mittelwert	77,88	55,1
	Median	0	0		Median	2	2		Median	73,75	53,75
	Minimum	0	0		Minimum	0	0		Minimum	30	12,5
	Maximum	2	1		Maximum	3	3		Maximum	142,5	90
					ALB, GEL			ALB			
ALB	Mittelwert	0,6	0,48	ALB	Mittelwert	1,12	1,5	ALB	Mittelwert	54,13	61,7
	Median	1	0		Median	1	1		Median	51,25	61,25
	Minimum	0	0		Minimum	0	0		Minimum	25	25
	Maximum	2	2		Maximum	2	3		Maximum	100	137,5
										HES200	
GEL	Mittelwert	0,61	0,39	GEL	Mittelwert	1,42	1,61	GEL	Mittelwert	77,13	68,13
	Median	1	0		Median	1	2		Median	70	68,75
	Minimum	0	0		Minimum	0	0		Minimum	27,5	37,5
	Maximum	3	2		Maximum	3	2		Maximum	162,5	130
					ALB			ALB			

12.3 Statistiktabelle für die Auswertung Histologie versus ausgewählter Parameter der Blutchemie

Tab. 34: Histologische mittlere Scorewerte der Kontrolltiere. Farblich dargestellt die Regruppierung der Versuchstiere unabhängig vom Volumenersatzmittel nach ihren mittleren Scorewerten.

■ = Score 0, ■ = Score 1, ■ = Score 2, ■ = Score 3, ÖDEMport = Ödematisierung der Portalfelder, LS = sinusoidaler Blutstau, VAK = hepatozelluläre Vakuolisierung, ÖDEM = hepatozelluläre Ödematisierung, DR = Erweiterung der Dissé-Räume, p = periportaler Leberläppchenbereich, i = intermediär periportaler Leberläppchenbereich, z = zentrolobulär periportaler Leberläppchenbereich

Infusions-Lösung	Tiernummer	Histologischer Score - Kontrolltiere												
		ÖDEMport	LSp	LSi	LSz	VAKp	VAKi	VAKz	ÖDEMp	ÖDEMi	ÖDEMz	DRp	Dri	DRz
NaCl	KT16	0,68	1,68	1,53	1,35	0,65	0,73	0,73	2,00	2,00	2,15	0,73	1,15	1,38
	KT23	0,23	1,25	1,13	1,03	0,70	0,65	0,58	1,43	1,33	1,38	1,13	1,30	1,33
	KT25	0,53	0,65	0,35	0,05	0,03	0,03	0,05	3,00	3,00	3,00	0,20	0,20	0,20
HES130	KT5	0,55	0,48	0,68	0,43	1,40	1,70	1,78	1,98	2,40	1,90	0,00	0,05	0,05
	KT9	0,18	0,15	0,60	0,75	2,13	0,33	0,03	1,75	2,85	2,98	0,00	0,00	0,00
	KT18	0,73	0,78	1,05	1,63	1,43	0,03	0,00	2,13	2,93	2,85	0,55	0,08	0,00
	KT28	0,45	0,95	0,90	0,58	1,48	2,33	2,25	1,08	0,98	0,83	1,00	1,45	1,28
	KT31	0,30	1,00	1,00	1,00	1,98	1,48	0,40	1,68	2,10	2,75	0,15	0,08	0,03
HES200	KT10	0,55	0,93	0,93	0,75	1,90	2,23	1,93	1,33	1,70	2,23	0,00	0,00	0,13
	KT17	0,23	0,33	0,55	0,55	0,40	0,03	0,03	2,35	2,78	2,50	0,15	0,28	0,28
	KT19	0,70	0,90	0,73	0,23	2,08	2,43	1,88	0,48	0,40	0,73	0,05	0,18	0,30
	KT22	0,48	1,00	0,98	0,78	0,83	1,13	0,88	0,93	0,98	1,10	1,00	0,98	1,05
Albumin	KT11	0,98	0,80	0,78	0,05	1,43	0,95	0,55	0,83	1,60	1,70	2,30	2,60	2,53
	KT13	0,43	1,00	1,00	1,00	1,20	2,13	1,80	0,80	0,75	0,85	0,05	0,23	0,80
	KT20	0,20	0,98	0,98	0,50	0,78	1,35	0,70	1,03	2,33	2,83	0,95	1,98	1,95
	KT21	0,70	0,98	1,00	0,95	0,93	0,98	0,63	1,95	2,43	2,68	0,90	1,48	1,53
	KT26	0,40	0,28	0,33	0,40	0,18	0,48	0,33	0,50	0,93	1,23	0,20	0,28	0,35
	KT29	0,88	0,68	0,68	0,28	1,95	2,13	1,13	0,65	1,30	1,85	0,70	0,70	0,73
GEL	KT6	0,63	0,88	0,85	0,73	0,53	0,30	0,25	1,20	1,58	1,50	1,15	1,08	1,30
	KT7	0,65	0,80	1,10	1,73	1,60	1,73	1,05	2,33	2,18	2,08	0,10	0,48	1,40
	KT24	0,68	1,30	0,95	0,53	0,58	0,48	0,35	0,93	1,00	1,00	1,30	1,18	1,23
	KT32	0,50	0,65	0,98	0,98	2,05	0,28	0,00	2,13	3,00	3,00	0,90	0,15	0,00

Tab. 35: Histologische mittlere Scorewerte der CVVH-Tiere. Farblich dargestellt die Regruppierung der Versuchstiere unabhängig vom Volumenersatzmittel nach ihren mittleren Scorewerten.

■ = 0, ■ = Score 1, ■ = Score 2, ■ = Score 3, ÖDEMport = Ödematisierung der Portalfelder Score, LS = sinusoidaler Blutstau, VAK = hepatozelluläre Vakuolisierung, ÖDEM = hepatozelluläre Ödematisierung, DR = Erweiterung der Dissé-Räume, p = periportaler Leberläppchenbereich, i = intermediär periportaler Leberläppchenbereich, z = zentrolobulär periportaler Leberläppchenbereich

Infusionslösung	Tiernummer	Histologischer Score – CVVH-Tiere												
		ÖDEMport	LSp	LSi	LSz	VAKp	VAKi	VAKz	ÖDEMp	ÖDEMi	ÖDEMz	DRp	Dri	DRz
NaCl	HF2	0,18	0,25	0,65	0,28	0,00	0,00	0,00	2,13	2,78	2,83	0,18	0,10	0,05
	HF7	0,53	0,13	0,33	0,43	1,43	1,50	0,90	1,85	1,90	1,75	0,90	0,85	0,73
	HF12	0,25	0,35	0,63	0,48	0,23	0,03	0,00	2,95	3,00	3,00	0,65	0,00	0,00
	HF19	0,38	0,38	0,80	0,90	0,03	0,05	0,15	1,65	1,90	1,80	0,00	0,03	0,30
	HF20	0,45	0,48	0,40	0,13	0,23	0,18	0,18	1,90	2,13	1,98	0,65	0,65	0,68
HES130	HF15	0,25	2,03	2,45	2,60	0,48	0,20	0,20	1,63	1,85	1,78	1,85	2,45	2,73
	HF22	0,28	0,30	0,35	0,65	0,00	0,00	0,00	2,98	3,00	3,00	0,10	0,08	0,05
	HF23	0,48	0,08	0,60	0,80	0,98	0,13	0,00	2,58	2,80	2,80	0,08	0,23	0,93
	HF29	0,60	0,40	0,45	0,75	0,68	0,18	0,03	2,43	2,78	2,90	0,05	0,00	0,00
	HF30	0,50	0,45	0,98	0,90	1,10	0,95	0,13	2,08	2,05	2,18	0,15	0,00	0,00
HES200	HF3	0,30	1,00	1,00	0,85	0,63	0,75	0,70	0,98	1,00	0,98	0,75	0,88	0,85
	HF9	0,55	1,18	1,63	1,85	0,75	0,30	0,35	0,98	1,00	0,98	0,95	1,30	1,78
	HF10	0,15	0,35	0,15	0,03	0,05	0,00	0,00	2,10	2,65	2,90	0,83	0,45	0,10
	HF17	0,25	0,45	0,90	0,98	0,13	0,00	0,00	2,70	2,80	2,75	0,00	0,00	0,00
	HF27	0,20	0,83	0,85	0,88	1,18	0,90	0,60	0,90	1,18	1,28	0,28	0,50	0,50
ALB	HF4	0,63	0,53	0,43	0,20	1,95	2,40	1,63	0,23	1,00	1,98	0,58	0,98	0,75
	HF8	0,90	1,23	1,40	1,45	0,43	0,08	0,00	0,28	0,83	0,98	1,80	2,00	1,85
	HF13	0,20	0,03	0,28	0,15	1,15	0,08	0,00	2,28	3,00	3,00	0,08	0,03	0,05
	HF34	0,38	0,13	0,08	0,00	0,00	0,00	0,00	1,98	2,03	2,08	0,30	0,20	0,38
	HF35	0,30	0,78	0,28	0,03	0,00	0,00	0,00	1,43	1,73	1,85	0,00	0,00	0,20
GEL	HF11	0,23	0,03	0,15	0,23	1,05	0,90	0,93	1,83	2,25	2,28	0,75	0,55	0,38
	HF16	0,60	0,43	0,40	0,25	0,30	0,30	0,28	1,25	1,35	1,20	1,30	1,48	1,68
	HF21	0,28	0,43	0,73	0,88	0,25	0,00	0,00	1,85	2,10	2,13	0,03	0,00	0,00
	HF25	0,45	0,90	0,98	0,85	0,73	0,00	0,00	2,75	3,00	3,00	0,03	0,00	0,00

Tab. 36: Protein-Konzentration (g/dL) , Albumin-Konzentration (g/dL) im Blut, Kolloidosmotischer Druck (KOD) (mmHg) im Blutplasma, für alle fünf Messzeitpunkte versus Scoregruppen für die Ödematisierung der Portalfelder von Kontroll- und CVVH-Tieren unabhängig vom Volumenersatzmittel.

Angabe von Tieranzahl, Median, Minimum und Maximum. Blau unterlegte Felder bedeuten eine Signifikanz ($P < 0,05$) gleicher Messzeitpunkte zwischen zwei Scoregruppen innerhalb der Kontroll- resp. der CVVH-Gruppen.

Protein (g/dL) vs. Ödematisierung Portalfelder		Kontrolle					CVVH				
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
Score 0	Tieranzahl (n)	n=9					n=17				
	Median	5,00	4,60	4,70	4,80	4,60	5,30	4,60	4,70	4,80	4,65
	Minimum	4,30	3,60	3,90	3,80	3,90	2,48	3,70	4,00	4,00	4,00
	Maximum	5,50	5,40	5,50	5,60	5,40	5,80	5,10	5,30	5,20	5,20
Score 1	Tieranzahl (n)	n=13					n=7				
	Median	5,00	4,70	4,80	4,70	4,80	5,30	4,20	4,55	4,40	4,45
	Minimum	4,70	3,80	4,30	4,30	4,30	4,80	3,90	4,00	4,00	4,10
	Maximum	6,60	5,40	5,60	5,60	5,60	6,30	6,10	6,00	5,90	5,90
Albumin (g/dL) vs. Ödematisierung Portalfelder		Kontrolle					CVVH				
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
Score 0	Tieranzahl (n)	n=9					n=17				
	Median	3,00	2,70	3,00	2,90	2,80	3,30	2,80	3,00	3,00	2,90
	Minimum	2,80	2,40	2,40	2,40	2,40	2,90	2,30	2,50	2,40	2,20
	Maximum	3,60	3,30	3,40	3,40	3,60	3,80	4,60	4,00	3,80	4,00
Score 1	Tieranzahl (n)	n=13					n=7				
	Median	3,00	2,70	2,80	2,70	2,60	2,80	2,40	2,80	2,75	2,85
	Minimum	2,70	2,20	2,10	2,10	2,10	2,30	2,10	2,20	2,20	2,10
	Maximum	3,40	3,30	3,50	3,50	3,50	3,40	3,10	3,30	3,30	3,30
KOD (mmHg) vs. Ödematisierung Portalfelder		Kontrolle					CVVH				
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
Score 0	Tieranzahl (n)	n=9					n=17				
	Median	10,95	11,40	11,00	11,45	11,50	11,70	10,83	10,75	10,60	10,40
	Minimum	9,25	8,75	8,60	7,20	6,95	4,35	7,70	4,60	4,20	6,65
	Maximum	12,10	13,05	13,30	14,05	13,60	13,55	13,70	15,05	14,10	14,85
Score 1	Tieranzahl (n)	n=13					n=7				
	Median	11,60	10,60	11,20	11,00	10,20	8,20	8,50	9,05	9,90	9,10
	Minimum	7,00	7,40	7,20	6,20	7,10	3,60	3,90	7,60	7,00	3,06
	Maximum	14,30	12,70	13,40	12,45	13,30	12,25	12,65	13,55	13,00	14,85

Tab. 37: Protein-Konzentration (g/dL) im Blut für alle fünf Messzeitpunkte versus Scoregruppen für den sinusoidalen Blutstau von Kontroll- und CVVH-Tieren unabhängig vom Volumenersatzmittel. Angabe von Tieranzahl, Median, Minimum und Maximum.

Protein (g/dL) vs. Sinusoidaler Blutstau		Kontrolle					CVVH				
		periportal									
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
Score 0	Tieranzahl (n)	n=4					n=16				
	Median	5,40	4,80	4,95	4,95	4,90	5,30	4,60	4,70	4,70	4,55
	Minimum	5,10	4,60	4,60	4,60	4,50	4,70	3,90	4,10	4,10	4,10
	Maximum	5,70	5,40	5,30	5,30	5,30	6,30	5,90	5,20	5,10	5,20
Score 1	Tieranzahl (n)	n=17					n=7				
	Median	4,90	4,60	4,80	4,60	4,60	5,30	4,80	4,80	4,90	4,90
	Minimum	4,30	3,60	3,90	3,80	3,90	4,90	3,90	4,00	4,00	4,10
	Maximum	6,60	5,40	5,50	5,60	5,40	6,30	6,10	6,00	5,90	5,90
Score 2	Tieranzahl (n)	n=1					n=1				
	Median	5,80	5,40	5,60	5,60	5,60	2,48	3,70	4,00	4,00	4,00
	Minimum	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	Maximum	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Protein (g/dL) vs. Sinusoidaler Blutstau		Kontrolle					CVVH				
		intermediär									
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
Score 0	Tieranzahl (n)	n=2					n=11				
	Median	5,05	4,95	5,05	5,00	4,90	5,30	4,80	4,85	4,85	4,70
	Minimum	4,70	4,50	4,80	4,70	4,50	4,70	3,90	4,10	4,10	4,10
	Maximum	5,40	5,40	5,30	5,30	5,30	6,30	5,90	5,40	5,30	5,40
Score 1	Tieranzahl (n)	n=19					n=11				
	Median	5,00	4,60	4,70	4,60	4,60	5,30	4,30	4,70	4,70	4,50
	Minimum	4,30	3,60	3,90	3,80	3,90	4,70	3,90	4,20	4,10	4,10
	Maximum	6,60	5,40	5,50	5,60	5,40	6,30	6,10	6,00	5,90	5,90
Score 2	Tieranzahl (n)	n=1					n=2				
	Median	5,80	5,40	5,60	5,60	5,60	3,89	3,80	4,00	4,00	4,20
	Minimum	/	/	/	/	/	2,48	3,70	4,00	4,00	4,00
	Maximum	/	/	/	/	/	5,30	3,90	4,00	4,00	4,40
Protein (g/dL) vs. Sinusoidaler Blutstau		Kontrolle					CVVH				
		zentrolobulär									
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
Score 0	Tieranzahl (n)	n=6					n=11				
	Median	5,30	4,80	5,00	4,90	5,00	5,30	4,80	4,90	4,85	4,70
	Minimum	4,70	4,30	4,40	4,40	4,30	4,70	4,20	4,20	4,10	4,10
	Maximum	5,70	5,40	5,50	5,40	5,30	6,30	5,90	5,40	5,30	5,40
Score 1	Tieranzahl (n)	n=14					n=11				
	Median	5,00	4,60	4,65	4,70	4,60	5,30	4,30	4,60	4,70	4,60
	Minimum	4,30	3,60	3,90	3,80	3,90	4,90	3,90	4,10	4,10	4,10
	Maximum	6,60	5,40	5,60	5,60	5,60	6,30	6,10	6,00	5,90	5,90
Score 2	Tieranzahl (n)	n=2					n=1				
	Median	5,30	4,45	4,70	4,60	4,60	5,30	3,90	4,00	4,00	4,40
	Minimum	4,80	3,80	4,30	4,30	4,30	/	/	/	/	/
	Maximum	5,80	5,10	5,10	4,90	4,90	/	/	/	/	/
Score 3	Tieranzahl (n)	n=0					n=1				
	Median	/	/	/	/	/	2,48	3,70	4,00	4,00	4,00
	Minimum	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	Maximum	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

Tab. 38: Albumin-Konzentration (g/dL) im Blut für alle fünf Messzeitpunkte versus Scoregruppen für den sinusoidalen Blutstau von Kontroll- und CVVH-Tieren unabhängig vom Volumenersatzmittel. Angabe von Tieranzahl, Median, Minimum und Maximum.

Albumin (g/dL) vs. Sinusoidaler Blutstau		Kontrolle					CVVH				
		periportal									
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
Score 0	Tieranzahl (n)	n=4					n=16				
	Median	2,90	2,80	2,90	2,80	2,75	3,20	2,80	3,00	2,90	2,90
	Minimum	2,80	2,30	2,30	2,30	2,40	2,30	2,10	2,20	2,20	2,10
	Maximum	3,60	3,10	3,10	3,10	3,20	3,60	4,60	3,70	3,70	3,70
Score 1	Tieranzahl (n)	n=17					n=7				
	Median	3,00	2,70	2,80	2,80	2,70	3,20	2,50	2,80	2,70	2,80
	Minimum	2,70	2,20	2,10	2,10	2,10	2,50	2,40	2,60	2,50	2,40
	Maximum	3,40	3,30	3,50	3,50	3,60	3,80	3,70	4,00	3,80	4,00
Score 2	Tieranzahl (n)	n=1					n=1				
	Median	3,40	3,10	3,20	3,10	3,20	3,50	2,80	3,00	3,00	2,90
	Minimum	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	Maximum	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Albumin (g/dL) vs. Sinusoidaler Blutstau		Kontrolle					CVVH				
		intermediär									
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
Score 0	Tieranzahl (n)	n=2					n=11				
	Median	2,85	2,95	3,00	3,00	2,95	3,20	2,90	2,80	2,95	2,90
	Minimum	2,80	2,80	2,90	2,90	2,70	2,30	2,10	2,20	2,20	2,10
	Maximum	2,90	3,10	3,10	3,10	3,20	3,80	4,60	4,00	3,80	4,00
Score 1	Tieranzahl (n)	n=19					n=11				
	Median	3,00	2,70	2,80	2,70	2,70	3,30	2,80	3,00	2,90	2,90
	Minimum	2,70	2,20	2,10	2,10	2,10	2,50	2,50	2,60	2,50	2,40
	Maximum	3,60	3,30	3,50	3,50	3,60	3,50	3,20	3,20	3,10	3,00
Score 2	Tieranzahl (n)	n=1					n=2				
	Median	3,40	3,10	3,20	3,10	3,20	3,45	2,60	2,80	2,75	2,85
	Minimum	/	/	/	/	/	3,40	2,40	2,60	2,50	2,80
	Maximum	/	/	/	/	/	3,50	2,80	3,00	3,00	2,90
Albumin (g/dL) vs. Sinusoidaler Blutstau		Kontrolle					CVVH				
		zentrolobulär									
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
Score 0	Tieranzahl (n)	n=6					n=11				
	Median	2,85	2,90	2,95	2,95	2,90	3,20	3,10	3,10	3,05	2,95
	Minimum	2,70	2,30	2,30	2,30	2,40	2,30	2,10	2,20	2,20	2,10
	Maximum	3,30	3,20	3,30	3,20	3,40	3,80	4,60	4,00	3,80	4,00
Score 1	Tieranzahl (n)	n=14					n=11				
	Median	3,00	2,65	2,80	2,75	2,75	3,30	2,60	2,80	2,80	2,90
	Minimum	2,70	2,20	2,10	2,10	2,10	2,50	2,30	2,60	2,50	2,40
	Maximum	3,60	3,30	3,50	3,50	3,60	3,50	2,90	3,10	3,10	3,00
Score 2	Tieranzahl (n)	n=2					n=1				
	Median	3,20	2,65	2,75	2,70	2,60	3,40	2,40	2,60	2,50	2,80
	Minimum	3,00	2,50	2,70	2,70	2,60	/	/	/	/	/
	Maximum	3,40	2,80	2,80	2,70	2,60	/	/	/	/	/
Score 3	Tieranzahl (n)	n=0					n=1				
	Median	/	/	/	/	/	3,50	2,80	3,00	3,00	2,90
	Minimum	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	Maximum	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

Tab. 39: Kolloidosmotischer Druck (KOD) (mmHg) im Blutplasma für alle fünf Messzeitpunkte versus Scoregruppen für den sinusoidalen Blutstau von Kontroll- und CVVH-Tieren unabhängig vom Volumenersatzmittel.

Angabe von Tieranzahl, Median, Minimum und Maximum.

KOD (mmHg) vs. Sinusoidaler Blutstau		Kontrolle					CVVH				
		periportal									
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
Score 0	Tieranzahl (n)	n=4					n=16				
	Median	11,40	12,10	11,55	11,73	11,60	11,40	10,35	9,80	10,10	9,20
	Minimum	10,95	11,00	9,00	11,00	10,00	4,35	6,30	4,60	4,20	3,06
	Maximum	12,90	12,80	13,30	12,75	13,50	13,55	13,45	14,50	14,10	13,60
Score 1	Tieranzahl (n)	n=17					n=7				
	Median	10,93	10,60	11,00	10,50	10,45	11,35	10,70	11,25	10,75	11,80
	Minimum	7,00	7,40	7,20	6,20	6,95	3,60	3,90	8,20	8,30	7,35
	Maximum	12,55	13,05	13,40	14,05	13,60	12,25	13,70	15,05	13,60	14,85
Score 2	Tieranzahl (n)	n=1					n=1				
	Median	14,30	10,60	11,30	11,20	13,00	9,90	11,10	9,20	9,10	9,00
	Minimum	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	Maximum	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Albumin (g/dL) vs. Sinusoidaler Blutstau		Kontrolle					CVVH				
		intermediär									
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
Score 0	Tieranzahl (n)	n=2					n=11				
	Median	11,32	10,93	11,90	10,85	11,98	8,63	9,88	9,05	9,95	10,20
	Minimum	10,93	9,05	10,65	8,95	10,45	3,60	3,90	4,60	4,20	3,06
	Maximum	11,70	12,80	13,15	12,75	13,50	13,10	13,70	15,05	13,60	14,85
Score 1	Tieranzahl (n)	n=19					n=11				
	Median	11,00	11,00	11,00	11,00	10,60	12,00	10,70	10,95	10,20	9,10
	Minimum	7,00	7,40	7,20	6,20	6,95	7,80	7,70	6,85	6,90	6,65
	Maximum	12,90	13,05	13,40	14,05	13,60	13,55	13,45	14,50	14,10	13,60
Score 2	Tieranzahl (n)	n=1					n=2				
	Median	14,30	10,60	11,30	11,20	13,00	10,88	11,88	11,38	11,05	11,93
	Minimum	/	/	/	/	/	9,90	11,10	9,20	9,10	9,00
	Maximum	/	/	/	/	/	11,85	12,65	13,55	13,00	14,85
Albumin (g/dL) vs. Sinusoidaler Blutstau		Kontrolle					CVVH				
		zentrolobulär									
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
Score 0	Tieranzahl (n)	n=6					n=11				
	Median	11,32	10,93	10,63	10,58	10,33	8,80	10,63	9,05	9,95	10,40
	Minimum	7,60	8,95	7,20	8,75	7,10	3,60	3,90	4,60	4,20	3,06
	Maximum	12,90	12,80	13,15	12,75	13,50	13,10	13,70	15,05	13,60	14,85
Score 1	Tieranzahl (n)	n=14					n=11				
	Median	10,98	11,38	11,15	11,33	11,40	12,00	10,65	10,95	10,20	9,00
	Minimum	7,00	7,40	8,60	6,20	6,95	7,80	8,40	8,45	7,00	6,65
	Maximum	14,30	13,05	13,30	14,05	13,60	13,55	13,45	14,50	14,10	13,60
Score 2	Tieranzahl (n)	n=2					n=1				
	Median	11,75	9,99	12,30	11,03	9,87	11,85	12,65	13,55	13,00	14,85
	Minimum	11,60	9,40	11,20	10,25	8,90	/	/	/	/	/
	Maximum	11,90	10,75	13,40	11,80	10,83	/	/	/	/	/
Score 3	Tieranzahl (n)	n=0					n=1				
	Median	/	/	/	/	/	9,90	11,10	9,20	9,10	9,00
	Minimum	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	Maximum	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

Tab. 40: Protein-Konzentration (g/dL) im Blut versus Scoregruppen für die Erweiterung der Dissé-Räume von Kontroll- und CVVH-Tieren unabhängig vom Volumenersatzmittel. Angabe von Tieranzahl, Median, Minimum und Maximum. Blau unterlegte Felder bedeuten eine Signifikanz ($P < 0,05$) gleicher Messzeitpunkte, in gleichen Leberläppchenbereichen, zwischen zwei Scoregruppen innerhalb der Kontroll- resp. der CVVH-Gruppen.

Protein (g/dL) vs. Erweiterung Dissé-Räume		Kontrolle					CVVH				
		periportal									
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
Score 0	Tieranzahl (n)	n=10					n=13				
	Median	5,40	4,80	4,95	4,85	4,75	5,30	4,80	4,80	4,80	4,80
	Minimum	4,70	4,20	4,40	4,40	4,30	4,70	3,90	4,10	4,10	4,20
	Maximum	6,60	5,40	5,50	5,60	5,40	5,70	5,10	5,30	5,20	5,20
Score 1	Tieranzahl (n)	n=11					n=9				
	Median	4,80	4,60	4,60	4,50	4,60	5,30	4,60	4,60	4,50	4,40
	Minimum	4,30	3,60	3,90	3,80	3,90	4,70	3,90	4,00	4,00	4,10
	Maximum	5,80	5,40	5,60	5,60	5,60	6,30	5,90	5,40	5,30	5,40
Score 2	Tieranzahl (n)	n=1					n=2				
	Median	5,60	5,40	5,50	5,40	5,20	4,39	4,90	5,00	4,95	4,95
	Minimum	/	/	/	/	/	2,48	3,70	4,00	4,00	4,00
	Maximum	/	/	/	/	/	6,30	6,10	6,00	5,90	5,90
Protein (g/dL) vs. Erweiterung Dissé-Räume		Kontrolle					CVVH				
		intermediär									
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
Score 0	Tieranzahl (n)	n=12					n=14				
	Median	5,30	4,65	4,75	4,75	4,55	5,30	4,70	4,80	4,85	4,80
	Minimum	4,70	3,80	4,30	4,30	4,30	4,70	3,90	4,10	4,30	4,30
	Maximum	6,60	5,40	5,50	5,60	5,40	5,80	5,10	5,30	5,20	5,20
Score 1	Tieranzahl (n)	n=8					n=8				
	Median	4,80	4,60	4,70	4,55	4,65	5,25	4,40	4,40	4,20	4,30
	Minimum	4,30	3,60	3,90	3,80	3,90	4,80	3,90	4,00	4,00	4,10
	Maximum	5,80	5,40	5,60	5,60	5,60	6,30	5,90	5,40	5,30	5,40
Score 2	Tieranzahl (n)	n=1					n=2				
	Median	4,90	5,10	5,00	5,00	5,20	4,39	4,90	5,00	4,95	4,95
	Minimum	/	/	/	/	/	2,48	3,70	4,00	4,00	4,00
	Maximum	/	/	/	/	/	6,30	6,10	6,00	5,90	5,90
Score 3	Tieranzahl (n)	n=1					n=0				
	Median	5,60	5,40	5,50	5,40	5,20	/	/	/	/	/
	Minimum	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	Maximum	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Protein (g/dL) vs. Erweiterung Dissé-Räume		Kontrolle					CVVH				
		zentrolobulär									
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
Score 0	Tieranzahl (n)	n=10					n=14				
	Median	5,15	4,55	4,65	4,65	4,50	5,30	4,80	4,80	4,85	4,60
	Minimum	4,70	3,80	4,30	4,30	4,30	4,70	3,90	4,10	4,30	4,30
	Maximum	6,60	5,40	5,40	5,30	5,30	5,80	5,10	5,30	5,20	5,20
Score 1	Tieranzahl (n)	n=9					n=6				
	Median	5,00	4,60	4,80	4,60	4,70	5,25	4,45	4,60	4,50	4,70
	Minimum	4,30	3,60	3,90	3,80	3,90	4,90	3,90	4,20	4,10	4,10
	Maximum	5,80	5,40	5,60	5,60	5,60	6,30	5,90	5,40	5,30	5,40
Score 2	Tieranzahl (n)	n=2					n=3				
	Median	4,85	4,95	5,00	5,00	5,10	5,30	4,20	4,20	4,10	4,40
	Minimum	4,80	4,80	5,00	5,00	5,00	4,80	3,90	4,00	4,00	4,10
	Maximum	4,90	5,10	5,00	5,00	5,20	6,30	6,10	6,00	5,90	5,90
Score 3	Tieranzahl (n)	n=1					n=1				
	Median	5,60	5,40	5,50	5,40	5,20	2,48	3,70	4,00	4,00	4,00
	Minimum	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	Maximum	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

Tab. 41: Albumin-Konzentration (g/dL) im Blut versus Scoregruppen für die Erweiterung der Dissé-Räume von Kontroll- und CVVH-Tieren unabhängig vom Volumenersatzmittel. Angabe von Tieranzahl, Median, Minimum und Maximum. Blau unterlegte Felder bedeuten eine Signifikanz ($P < 0,05$) gleicher Messzeitpunkte, in gleichen Leberläppchenbereichen, zwischen zwei Scoregruppen innerhalb der Kontroll- resp. der CVVH-Gruppen.

Albumin (g/dL) vs. Erweiterung Dissé-Räume		Kontrolle					CVVH				
		periportal									
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
Score 0	Tieranzahl (n)	n=10					n=13				
	Median	3,00	2,75	2,80	2,75	2,70	3,40	2,80	3,00	3,00	2,90
	Minimum	2,70	2,20	2,10	2,20	2,10	3,00	2,30	2,60	2,50	2,50
	Maximum	3,60	3,10	3,40	3,40	3,40	3,80	3,70	4,00	3,80	4,00
Score 1	Tieranzahl (n)	n=11					n=9				
	Median	3,00	2,60	2,80	2,80	2,80	3,20	2,50	2,60	2,50	2,60
	Minimum	2,70	2,20	2,20	2,10	2,10	2,30	2,10	2,20	2,20	2,10
	Maximum	3,40	3,30	3,50	3,50	3,60	3,40	4,60	3,30	3,30	3,30
Score 2	Tieranzahl (n)	n=1					n=2				
	Median	2,70	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	2,85	3,00	2,85	2,95
	Minimum	/	/	/	/	/	2,50	2,80	3,00	2,70	2,90
	Maximum	/	/	/	/	/	3,50	2,90	3,00	3,00	3,00
Albumin (g/dL) vs. Erweiterung Dissé-Räume		Kontrolle					CVVH				
		intermediär									
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
Score 0	Tieranzahl (n)	n=12					n=14				
	Median	3,00	2,70	2,80	2,70	2,65	3,40	2,80	3,00	3,00	2,90
	Minimum	2,70	2,20	2,10	2,20	2,10	2,90	2,30	2,50	2,40	2,30
	Maximum	3,60	3,10	3,40	3,40	3,40	3,80	3,70	4,00	3,80	4,00
Score 1	Tieranzahl (n)	n=8					n=8				
	Median	3,00	2,60	2,90	2,85	2,80	3,20	2,50	2,60	2,50	2,70
	Minimum	2,70	2,20	2,20	2,10	2,10	2,30	2,10	2,20	2,20	2,10
	Maximum	3,40	3,30	3,50	3,50	3,50	3,40	4,60	3,30	3,30	3,30
Score 2	Tieranzahl (n)	n=1					n=2				
	Median	3,00	3,30	3,40	3,40	3,60	3,00	2,85	3,00	2,85	2,95
	Minimum	/	/	/	/	/	2,50	2,80	3,00	2,70	2,90
	Maximum	/	/	/	/	/	3,50	2,90	3,00	3,00	3,00
Score 3	Tieranzahl (n)	n=1					n=0				
	Median	2,70	3,00	3,00	3,00	3,00	/	/	/	/	/
	Minimum	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	Maximum	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Albumin (g/dL) vs. Erweiterung Dissé-Räume		Kontrolle					CVVH				
		zentrolobulär									
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
Score 0	Tieranzahl (n)	n=10					n=14				
	Median	3,00	2,65	2,75	2,70	2,65	3,30	2,80	3,00	2,95	2,90
	Minimum	2,70	2,20	2,10	2,20	2,10	2,90	2,30	2,50	2,40	2,20
	Maximum	3,60	3,10	3,10	3,10	3,20	3,80	3,70	4,00	3,80	4,00
Score 1	Tieranzahl (n)	n=9					n=6				
	Median	3,00	2,70	2,80	2,80	2,80	3,20	2,65	2,90	2,80	2,90
	Minimum	2,70	2,20	2,20	2,10	2,10	2,30	2,10	2,60	2,50	2,40
	Maximum	3,40	3,20	3,40	3,40	3,40	3,50	4,60	3,30	3,30	3,30
Score 2	Tieranzahl (n)	n=2					n=3				
	Median	3,00	3,30	3,45	3,45	3,55	2,80	2,40	2,60	2,50	2,80
	Minimum	3,00	3,30	3,40	3,40	3,50	2,50	2,30	2,20	2,20	2,10
	Maximum	3,00	3,30	3,50	3,50	3,60	3,40	2,90	3,00	2,70	3,00
Score 3	Tieranzahl (n)	n=1					n=1				
	Median	2,70	3,00	3,00	3,00	3,00	3,50	2,80	3,00	3,00	2,90
	Minimum	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	Maximum	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

Tab. 42: Kolloidosmotischer Druck (KOD) (mmHg) im Blutplasma versus Scoregruppen für die Erweiterung der Dissé-Räume von Kontroll- und CVVH-Tieren unabhängig vom Volumenersatzmittel. Angabe von Tieranzahl, Median, Minimum und Maximum. Blau unterlegte Felder bedeuten eine Signifikanz ($P < 0,05$) gleicher Messzeitpunkte, in gleichen Leberläppchenbereichen, zwischen zwei Scoregruppen innerhalb der Kontroll- resp. der CVVH-Gruppen.

KOD (mmHg) vs. Erweiterung Dissé-Räume		Kontrolle					CVVH				
		periportal									
		BSnat	BSSys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSSys	ZM	ZBS	VE
Score 0	Tieranzahl (n)	n=10					n=13				
	Median	11,03	11,20	11,08	11,73	10,33	12,00	10,75	10,95	11,25	9,30
	Minimum	9,25	8,75	8,60	7,20	6,95	7,80	8,40	8,30	7,00	6,65
	Maximum	12,90	13,05	13,40	14,05	13,50	13,55	13,70	15,05	14,10	14,85
Score 1	Tieranzahl (n)	n=11					n=9				
	Median	11,00	10,60	11,00	10,50	10,83	8,80	9,80	9,05	9,65	10,20
	Minimum	7,00	7,40	7,20	6,20	7,10	3,60	3,90	4,60	4,20	3,06
	Maximum	14,30	12,70	13,15	12,45	13,60	12,40	12,65	13,55	13,00	14,85
Score 2	Tieranzahl (n)	n=1					n=2				
	Median	11,70	12,40	12,40	11,70	10,80	11,08	11,28	10,75	9,93	10,40
	Minimum	/	/	/	/	/	9,90	11,10	9,20	9,10	9,00
	Maximum	/	/	/	/	/	12,25	11,45	12,30	10,75	11,80
KOD (mmHg) vs. Erweiterung Dissé-Räume		Kontrolle					CVVH				
		intermediär									
		BSnat	BSSys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSSys	ZM	ZBS	VE
Score 0	Tieranzahl (n)	n=12					n=14				
	Median	11,03	10,93	10,93	11,35	10,33	12,20	10,83	10,85	10,93	9,85
	Minimum	7,00	8,75	8,60	7,20	6,95	7,80	7,70	4,60	4,20	6,65
	Maximum	12,90	13,05	13,40	14,05	13,50	13,55	13,70	15,05	14,10	14,85
Score 1	Tieranzahl (n)	n=8					n=8				
	Median	10,95	10,60	10,95	10,63	10,95	8,83	9,25	9,83	9,78	9,48
	Minimum	7,60	7,40	7,20	6,20	7,10	3,60	3,90	7,60	8,30	3,06
	Maximum	14,30	12,70	13,15	12,45	13,30	11,85	12,65	13,55	13,00	14,85
Score 2	Tieranzahl (n)	n=1					n=2				
	Median	11,00	11,75	12,70	11,45	13,60	11,08	11,28	10,75	9,93	10,40
	Minimum	/	/	/	/	/	9,90	11,10	9,20	9,10	9,00
	Maximum	/	/	/	/	/	12,25	11,45	12,30	10,75	11,80
Score 3	Tieranzahl (n)	n=1					n=0				
	Median	11,70	12,40	12,40	11,70	10,80	/	/	/	/	/
	Minimum	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	Maximum	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
KOD (mmHg) vs. Erweiterung Dissé-Räume		Kontrolle					CVVH				
		zentrolobulär									
		BSnat	BSSys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSSys	ZM	ZBS	VE
Score 0	Tieranzahl (n)	n=10					n=14				
	Median	11,03	10,93	10,63	10,63	10,33	11,85	10,75	10,85	11,13	10,40
	Minimum	7,00	8,75	8,60	7,20	6,95	4,35	7,70	4,60	4,20	6,65
	Maximum	12,90	12,80	13,30	12,75	13,50	13,55	13,70	15,05	14,10	14,85
Score 1	Tieranzahl (n)	n=9					n=6				
	Median	10,75	10,60	11,00	10,75	10,60	10,08	9,80	9,83	9,60	8,88
	Minimum	7,60	7,40	7,20	6,20	7,10	3,60	3,90	8,20	8,30	6,60
	Maximum	14,30	13,05	13,40	14,05	13,30	12,85	10,90	11,25	10,00	10,45
Score 2	Tieranzahl (n)	n=2					n=3				
	Median	11,18	11,75	12,28	11,95	13,45	11,85	11,45	12,30	10,75	11,80
	Minimum	11,00	11,75	11,85	11,45	13,30	5,90	6,30	7,60	9,90	3,06
	Maximum	11,35	11,75	12,70	12,45	13,60	12,25	12,65	13,55	13,00	14,85
Score 3	Tieranzahl (n)	n=1					n=1				
	Median	11,70	12,40	12,40	11,70	10,80	9,90	11,10	9,20	9,10	9,00
	Minimum	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	Maximum	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

Tab. 43: Aspartat-Aminotransferase (AST)-Konzentration (U/L) im Blut versus Scoregruppen für die hepatozelluläre Ödematisierung von Kontroll- und CVVH-Tieren unabhängig vom Volumenersatzmittel. Angabe von Tieranzahl, Median, Minimum und Maximum. Blau unterlegte Felder bedeuten eine Signifikanz ($P < 0,05$) gleicher Messzeitpunkte, in gleichen Leberläppchenbereichen, zwischen zwei Scoregruppen innerhalb der Kontroll- resp. der CVVH-Gruppen.

AST (U/L) vs. hepatozelluläre Ödematisierung		Kontrolle					CVVH				
		periportal									
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
Score 0	Tieranzahl (n)	n=1					n=2				
	Median	KT 19	16,00	15,00	49,00	49,00	56,00	52,00	63,00	63,50	313,50
	Minimum						54,00	51,00	52,00	49,00	55,00
	Maximum						58,00	53,00	74,00	78,00	572,00
Score 1	Tieranzahl (n)	n=11					n=5				
	Median	31,00	30,00	50,00	51,00	58,00	33,00	28,00	38,00	37,00	48,00
	Minimum	21,00	19,00	19,00	20,00	22,00	24,00	22,00	28,00	29,00	37,00
	Maximum	64,00	55,00	483,00	456,00	383,00	62,00	59,00	83,00	82,00	100,00
Score 2	Tieranzahl (n)	n=9					n=12				
	Median	29,00	29,00	42,00	44,00	58,00	24,00	23,00	32,00	33,00	35,50
	Minimum	17,00	20,00	24,00	24,00	30,00	18,00	17,00	23,00	24,00	26,00
	Maximum	49,00	51,00	268,00	244,00	200,00	38,00	38,00	48,00	48,00	58,00
Score 3	Tieranzahl (n)	n=1					n=5				
	Median	15,00	22,00	32,00	33,00	36,00	28,00	28,00	36,00	38,00	44,00
	Minimum						21,00	18,00	30,00	29,00	28,00
	Maximum						33,00	34,00	44,00	52,00	62,00
AST (U/L) vs. hepatozelluläre Ödematisierung		Kontrolle					CVVH				
		intermediär									
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
Score 0	Tieranzahl (n)	n=1					n=0				
	Median	16,00	15,00	49,00	49,00	53,00					
	Minimum										
	Maximum										
Score 1	Tieranzahl (n)	n=7					n=6				
	Median	27,00	28,00	43,00	50,00	62,00	44,50	41,00	55,00	54,00	62,00
	Minimum	21,00	19,00	19,00	20,00	22,00	24,00	25,00	28,00	29,00	48,00
	Maximum	43,00	37,00	483,00	456,00	383,00	62,00	59,00	83,00	82,00	572,00
Score 2	Tieranzahl (n)	n=9					n=9				
	Median	37,00	35,00	50,00	51,00	58,00	24,00	22,00	29,50	30,00	35,50
	Minimum	17,00	20,00	24,00	25,00	30,00	18,00	17,00	23,00	24,00	26,00
	Maximum	64,00	55,00	268,00	244,00	200,00	38,00	38,00	45,00	47,00	58,00
Score 3	Tieranzahl (n)	n=5					n=9				
	Median	28,00	23,00	33,00	36,00	42,00	28,00	28,00	34,00	38,00	40,50
	Minimum	15,00	21,00	24,00	24,00	30,00	21,00	18,00	30,00	29,00	28,00
	Maximum	42,00	35,00	52,00	51,00	58,00	34,00	34,00	48,00	52,00	62,00
AST (U/L) vs. hepatozelluläre Ödematisierung		Kontrolle					CVVH				
		zentrolobulär									
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
Score 1	Tieranzahl (n)	n=7					n=5				
	Median	27,00	28,00	49,00	50,00	62,00	35,00	31,00	52,00	49,00	55,00
	Minimum	16,00	15,00	19,00	20,00	22,00	24,00	25,00	28,00	29,00	48,00
	Maximum	43,00	37,00	483,00	456,00	383,00	62,00	59,00	83,00	82,00	100,00
Score 2	Tieranzahl (n)	n=7					n=10				
	Median	43,00	46,00	51,00	52,00	58,00	24,00	22,00	30,00	31,00	37,00
	Minimum	22,00	21,00	23,00	22,00	23,00	18,00	17,00	23,00	24,00	26,00
	Maximum	64,00	55,00	268,00	244,00	200,00	58,00	53,00	74,00	78,00	572,00
Score 3	Tieranzahl (n)	n=8					n=9				
	Median	24,00	22,50	34,00	36,00	41,00	28,00	28,00	34,00	38,00	40,50
	Minimum	15,00	20,00	24,00	24,00	30,00	21,00	18,00	30,00	29,00	28,00
	Maximum	42,00	35,00	52,00	51,00	60,00	34,00	34,00	48,00	52,00	62,00

Tab. 44: Alanin-Aminotransferase (ALT)-Konzentration (U/L) im Blut versus Scoregruppen für die hepatozelluläre Ödematisierung von Kontroll- und CVVH-Tieren unabhängig vom Volumenersatzmittel. Angabe von Tieranzahl, Median, Minimum und Maximum. Blau unterlegte Felder bedeuten eine Signifikanz ($P < 0,05$) gleicher Messzeitpunkte, in gleichen Leberläppchenbereichen, zwischen zwei Scoregruppen innerhalb der Kontroll- resp. der CVVH-Gruppen.

ALT (U/L) vs. hepatozelluläre Ödematisierung		Kontrolle					CVVH				
		periportal									
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
Score 0	Tieranzahl (n)	n=1					n=2				
	Median	39,00	33,00	34,00	34,00	33,00	53,50	43,00	43,00	41,00	48,50
	Minimum						46,00	35,00	34,00	31,00	33,00
	Maximum						61,00	51,00	52,00	51,00	64,00
Score 1	Tieranzahl (n)	n=11					n=5				
	Median	45,00	38,00	42,00	42,00	43,00	50,00	39,00	38,00	37,00	36,00
	Minimum	33,00	26,00	27,00	26,00	26,00	39,00	27,00	29,00	29,00	32,00
	Maximum	72,00	56,00	66,00	66,00	65,00	76,00	60,00	67,00	65,00	66,00
Score 2	Tieranzahl (n)	n=9					n=12				
	Median	44,00	40,00	43,00	41,00	40,00	49,00	40,00	44,00	43,50	43,50
	Minimum	32,00	28,00	28,00	27,00	27,00	22,00	21,00	34,00	34,00	33,00
	Maximum	68,00	60,00	63,00	62,00	64,00	58,00	53,00	52,00	52,00	54,00
Score 3	Tieranzahl (n)	n=1					n=5				
	Median	40,00	38,00	42,00	40,00	39,00	72,00	60,00	57,00	66,00	65,00
	Minimum						51,00	38,00	43,00	41,00	43,00
	Maximum						80,00	72,00	76,00	74,00	74,00
ALT (U/L) vs. hepatozelluläre Ödematisierung		Kontrolle					CVVH				
		intermediär									
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
Score 0	Tieranzahl (n)	n=1					n=0				
	Median	39,00	33,00	34,00	34,00	33,00					
	Minimum										
	Maximum										
Score 1	Tieranzahl (n)	n=7					n=6				
	Median	45,00	38,00	45,00	45,00	46,00	48,00	37,00	37,00	35,50	36,00
	Minimum	37,00	30,00	32,00	32,00	31,00	39,00	27,00	29,00	29,00	32,00
	Maximum	72,00	56,00	66,00	66,00	65,00	76,00	60,00	67,00	65,00	66,00
Score 2	Tieranzahl (n)	n=9					n=9				
	Median	44,00	40,00	42,00	41,00	40,00	49,00	40,00	42,50	41,00	41,00
	Minimum	33,00	26,00	27,00	26,00	26,00	22,00	21,00	36,00	36,00	36,00
	Maximum	68,00	60,00	63,00	62,00	64,00	58,00	52,00	52,00	52,00	54,00
Score 3	Tieranzahl (n)	n=5					n=9				
	Median	40,00	38,00	42,00	40,00	39,00	61,50	51,00	52,00	51,00	52,50
	Minimum	32,00	28,00	28,00	27,00	27,00	37,00	29,00	34,00	34,00	33,00
	Maximum	60,00	48,00	53,00	51,00	51,00	80,00	72,00	76,00	74,00	74,00
ALT (U/L) vs. hepatozelluläre Ödematisierung		Kontrolle					CVVH				
		zentrolobulär									
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
Score 1	Tieranzahl (n)	n=7					n=5				
	Median	44,00	38,00	45,00	45,00	46,00	46,00	35,00	36,00	34,00	36,00
	Minimum	37,00	30,00	32,00	32,00	32,00	39,00	27,00	29,00	29,00	32,00
	Maximum	72,00	56,00	66,00	66,00	65,00	76,00	60,00	67,00	65,00	66,00
Score 2	Tieranzahl (n)	n=7					n=10				
	Median	44,00	37,00	43,00	41,00	40,00	50,00	41,00	44,00	42,50	41,00
	Minimum	33,00	26,00	27,00	26,00	26,00	22,00	21,00	36,00	36,00	36,00
	Maximum	68,00	60,00	63,00	62,00	64,00	61,00	52,00	52,00	52,00	64,00
Score 3	Tieranzahl (n)	n=8					n=9				
	Median	42,50	39,00	40,00	38,00	38,50	61,50	51,00	52,00	51,00	52,50
	Minimum	32,00	28,00	28,00	27,00	27,00	37,00	29,00	34,00	34,00	33,00
	Maximum	60,00	48,00	53,00	51,00	51,00	80,00	72,00	76,00	74,00	74,00

Tab. 45: Laktat-Dehydrogenase (LDH)-Konzentration (U/L) im Blut versus Scoregruppen für die hepatozelluläre Ödematisierung von Kontroll- und CVVH-Tieren unabhängig vom Volumenersatzmittel. Angabe von Tieranzahl, Median, Minimum und Maximum. Blau unterlegte bzw. rot umrahmte Felder bedeuten eine Signifikanz ($P < 0,05$) gleicher Messzeitpunkte, in gleichen Leberläppchenbereichen, zwischen zwei Scoregruppen innerhalb der Kontroll- resp. der CVVH-Gruppen.

LDH (U/L) vs. hepatozelluläre Ödematisierung		Kontrolle					CVVH				
		periportal									
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
Score 0	Tieranzahl (n)	n=1					n=2				
	Median	369,0	310,0	339,0	335,0	334,0	418,0	341,0	366,50	371,50	509,00
	Minimum						383,00	323,00	327,00	329,00	338,00
	Maximum						453,00	359,00	406,00	414,00	680,00
Score 1	Tieranzahl (n)	n=11					n=5				
	Median	454,00	391,00	387,00	374,00	387,00	400,00	319,00	351,00	347,00	363,00
	Minimum	333,00	263,00	276,00	273,00	261,00	290,00	243,00	258,00	269,00	304,00
	Maximum	547,00	450,00	609,00	579,00	621,00	459,00	348,00	402,00	393,00	396,00
Score 2	Tieranzahl (n)	n=9					n=12				
	Median	457,00	357,00	370,00	383,00	406,00	410,00	350,00	382,00	389,50	395,00
	Minimum	357,00	313,00	341,00	334,00	301,00	325,00	273,00	281,00	315,00	290,00
	Maximum	511,00	430,00	443,00	450,00	462,00	469,00	408,00	455,00	459,00	492,00
Score 3	Tieranzahl (n)	n=1					n=5				
	Median	323,00	319,00	374,00	379,00	389,00	511,00	386,00	456,00	451,00	467,00
	Minimum						424,00	348,00	341,00	400,00	423,00
	Maximum						621,00	514,00	553,00	569,00	552,00
LDH (U/L) vs. hepatozelluläre Ödematisierung		Kontrolle					CVVH				
		intermediär									
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
Score 0	Tieranzahl (n)	n=1					n=0				
	Median	369,00	310,00	339,00	335,00	334,00					
	Minimum										
	Maximum										
Score 1	Tieranzahl (n)	n=7					n=6				
	Median	369,00	343,00	410,00	396,00	387,00	413,50	327,50	357,00	352,50	368,50
	Minimum	333,00	263,00	276,00	273,00	261,00	383,00	294,00	327,00	329,00	338,00
	Maximum	506,00	421,00	609,00	579,00	621,00	459,00	359,00	406,00	414,00	680,00
Score 2	Tieranzahl (n)	n=9					n=9				
	Median	470,00	396,00	376,00	365,00	388,00	407,00	349,00	376,00	369,00	378,50
	Minimum	357,00	313,00	340,00	331,00	339,00	290,00	243,00	258,00	269,00	290,00
	Maximum	547,00	450,00	443,00	450,00	462,00	469,00	408,00	455,00	459,00	492,00
Score 3	Tieranzahl (n)	n=5					n=9				
	Median	431,00	357,00	374,00	383,00	389,00	424,00	386,00	429,00	430,00	442,50
	Minimum	323,00	319,00	341,00	374,00	301,00	342,00	284,00	333,00	318,00	334,00
	Maximum	497,00	415,00	386,00	396,00	415,00	621,00	514,00	553,00	569,00	552,00
LDH (U/L) vs. hepatozelluläre Ödematisierung		Kontrolle					CVVH				
		zentrolobulär									
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
Score 1	Tieranzahl (n)	n=7					n=5				
	Median	369,00	311,00	339,00	335,00	334,00	400,00	323,00	351,00	347,00	363,00
	Minimum	333,00	263,00	276,00	273,00	261,00	383,00	294,00	327,00	329,00	338,00
	Maximum	479,00	420,00	609,00	579,00	621,00	459,00	348,00	402,00	393,00	396,00
Score 2	Tieranzahl (n)	n=7					n=10				
	Median	493,00	421,00	395,00	383,00	403,00	410,00	350,00	382,00	389,50	381,00
	Minimum	457,00	350,00	340,00	331,00	339,00	290,00	243,00	258,00	269,00	290,00
	Maximum	547,00	450,00	443,00	450,00	462,00	469,00	408,00	455,00	459,00	680,00
Score 3	Tieranzahl (n)	n=8					n=9				
	Median	410,50	354,00	372,00	376,50	387,50	424,00	386,00	429,00	430,00	442,50
	Minimum	323,00	313,00	341,00	334,00	301,00	342,00	284,00	333,00	318,00	334,00
	Maximum	497,00	415,00	387,00	396,00	415,00	621,00	514,00	553,00	569,00	552,00

Tab. 46: Aspartat-Aminotransferase (AST)-Konzentration (U/L) im Blut versus Scoregruppen für die hepatozelluläre Vakuolisierung von Kontroll- und CVVH-Tieren unabhängig vom Volumenersatzmittel. Angabe von Tieranzahl, Median, Minimum und Maximum. Blau unterlegte Felder bedeuten eine Signifikanz ($P < 0,05$) gleicher Messzeitpunkte, in gleichen Leberläppchenbereichen, zwischen zwei Scoregruppen innerhalb der Kontroll- resp. der CVVH-Gruppen.

AST (U/L) vs. hepatozelluläre Vakuolisierung		Kontrolle					CVVH				
		periportal									
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
Score 0	Tieranzahl (n)	n=3					n=13				
	Median	30,00	29,00	42,00	44,00	48,00	24,00	25,00	31,00	32,00	38,50
	Minimum	15,00	22,00	32,00	33,00	36,00	18,00	17,00	23,00	24,00	26,00
	Maximum	31,00	30,00	43,00	50,00	62,00	54,00	51,00	52,00	52,00	62,00
Score 1	Tieranzahl (n)	n=12					n=10				
	Median	37,00	32,50	51,50	51,50	58,00	30,00	28,50	36,00	38,00	44,00
	Minimum	17,00	19,00	19,00	20,00	22,00	21,00	18,00	29,00	29,00	34,00
	Maximum	64,00	55,00	483,00	456,00	383,00	62,00	59,00	83,00	82,00	100,00
Score 2	Tieranzahl (n)	n=7					n=1				
	Median	23,00	22,00	37,00	39,00	53,00	58,00	53,00	74,00	78,00	572,00
	Minimum	16,00	15,00	23,00	22,00	23,00					
	Maximum	37,00	35,00	268,00	244,00	200,00					
AST (U/L) vs. hepatozelluläre Vakuolisierung		Kontrolle					CVVH				
		intermediär									
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
Score 0	Tieranzahl (n)	n=8					n=18				
	Median	30,50	29,50	39,00	40,00	45,00	25,50	25,50	32,00	34,00	40,00
	Minimum	15,00	21,00	24,00	24,00	30,00	18,00	17,00	23,00	24,00	26,00
	Maximum	64,00	55,00	78,00	84,00	93,00	54,00	51,00	52,00	52,00	62,00
Score 1	Tieranzahl (n)	n=7					n=4				
	Median	25,00	28,00	50,00	51,00	58,00	33,50	29,50	51,50	53,00	63,50
	Minimum	17,00	20,00	24,00	25,00	30,00	24,00	22,00	29,00	29,00	34,00
	Maximum	49,00	46,00	483,00	456,00	383,00					
Score 2	Tieranzahl (n)	n=7					n=2				
	Median	29,00	29,00	50,00	51,00	57,00	48,00	45,50	74,00	78,00	572,00
	Minimum	16,00	15,00	19,00	20,00	22,00	38,00	38,00			
	Maximum	46,00	51,00	268,00	244,00	200,00	58,00	53,00			
AST (U/L) vs. hepatozelluläre Vakuolisierung		Kontrolle					CVVH				
		zentrolobulär									
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
Score 0	Tieranzahl (n)	n=9					n=19				
	Median	30,00	29,00	37,00	39,00	48,00	24,00	25,00	32,00	34,50	40,50
	Minimum	15,00	21,00	24,00	24,00	30,00	18,00	17,00	23,00	24,00	26,00
	Maximum	64,00	55,00	78,00	84,00	93,00	54,00	51,00	52,00	52,00	62,00
Score 1	Tieranzahl (n)	n=8					n=4				
	Median	26,00	28,50	50,50	51,50	58,00	36,50	34,50	58,00	59,00	69,00
	Minimum	17,00	20,00	23,00	22,00	23,00	32,00	28,00	29,00	29,00	34,00
	Maximum	49,00	46,00	483,00	456,00	383,00	62,00	59,00	83,00	82,00	100,00
Score 2	Tieranzahl (n)	n=5					n=1				
	Median	37,00	35,00	50,00	51,00	57,00	58,00	53,00	74,00	78,00	572,00
	Minimum	16,00	15,00	19,00	20,00	22,00					
	Maximum	46,00	51,00	84,00	85,00	98,00					

Tab. 47: Alanin-Aminotransferase (ALT)-Konzentration (U/L) im Blut versus Scoregruppen für die hepatozelluläre Vakuolisierung von Kontroll- und CVVH-Tieren unabhängig vom Volumenersatzmittel. Angabe von Tieranzahl, Median, Minimum und Maximum.

ALT (U/L) vs. hepatozelluläre Vakuolisierung		Kontrolle					CVVH				
		periportal									
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
Score 0	Tieranzahl (n)	n=3					n=13				
	Median	40,00	38,00	42,00	40,00	39,00	54,00	42,00	44,00	44,50	43,50
	Minimum	32,00	28,00	28,00	27,00	27,00	45,00	35,00	34,00	31,00	33,00
	Maximum	58,00	51,00	48,00	46,00	46,00	80,00	72,00	76,00	74,00	74,00
Score 1	Tieranzahl (n)	n=12					n=10				
	Median	48,50	41,00	44,00	43,50	45,50	48,00	37,50	43,00	41,00	43,00
	Minimum	37,00	30,00	31,00	31,00	30,00	22,00	21,00	29,00	29,00	32,00
	Maximum	72,00	60,00	66,00	66,00	65,00	78,00	63,00	67,00	67,00	68,00
Score 2	Tieranzahl (n)	n=7					n=1				
	Median	39,00	33,00	34,00	34,00	33,00	61,00	51,00	52,00	51,00	64,00
	Minimum	33,00	26,00	27,00	26,00	26,00	/	/	/	/	/
	Maximum	54,00	43,00	45,00	44,00	44,00	/	/	/	/	/
ALT (U/L) vs. hepatozelluläre Vakuolisierung		Kontrolle					CVVH				
		intermediär									
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
Score 0	Tieranzahl (n)	n=8					n=18				
	Median	53,50	42,50	45,00	44,50	45,00	52,00	42,00	43,50	43,00	43,00
	Minimum	32,00	28,00	28,00	27,00	27,00	37,00	27,00	29,00	29,00	32,00
	Maximum	64,00	54,00	54,00	52,00	52,00	80,00	72,00	76,00	74,00	74,00
Score 1	Tieranzahl (n)	n=7					n=4				
	Median	43,00	38,00	38,00	36,00	38,00	48,00	37,50	41,50	40,00	41,00
	Minimum	37,00	30,00	31,00	31,00	30,00	40,00	32,00	36,00	34,00	36,00
	Maximum	52,00	47,00	53,00	52,00	49,00	76,00	60,00	67,00	65,00	66,00
Score 2	Tieranzahl (n)	n=7					n=2				
	Median	44,00	36,00	35,00	34,00	33,00	41,50	36,00	52,00	51,00	64,00
	Minimum	33,00	26,00	27,00	26,00	26,00	22,00	21,00	/	/	/
	Maximum	72,00	60,00	66,00	66,00	65,00	61,00	51,00	/	/	/
ALT (U/L) vs. hepatozelluläre Vakuolisierung		Kontrolle					CVVH				
		zentrolobulär									
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
Score 0	Tieranzahl (n)	n=9					n=19				
	Median	53,00	42,00	45,00	44,00	44,00	51,50	42,00	44,00	43,50	44,50
	Minimum	32,00	28,00	28,00	27,00	27,00	37,00	27,00	29,00	29,00	32,00
	Maximum	64,00	54,00	54,00	52,00	52,00	80,00	72,00	76,00	74,00	74,00
Score 1	Tieranzahl (n)	n=8					n=4				
	Median	43,50	37,50	40,00	38,50	39,00	43,50	34,50	36,00	36,00	36,00
	Minimum	37,00	30,00	31,00	31,00	30,00	22,00	21,00	36,00	34,00	36,00
	Maximum	52,00	47,00	53,00	52,00	49,00	76,00	60,00	67,00	65,00	66,00
Score 2	Tieranzahl (n)	n=5					n=1				
	Median	44,00	36,00	35,00	34,00	33,00	61,00	51,00	52,00	51,00	64,00
	Minimum	33,00	26,00	27,00	26,00	26,00	/	/	/	/	/
	Maximum	72,00	60,00	66,00	66,00	65,00	/	/	/	/	/

Tab. 48: Laktat-Dehydrogenase (LDH)-Konzentration (U/L) im Blut versus Scoregruppen für die hepatozelluläre Vakuolisierung von Kontroll- und CVVH-Gruppen unabhängig vom Volumenersatzmittel.

Angabe von Tieranzahl, Median, Minimum und Maximum. Blau unterlegte Felder bedeuten eine Signifikanz ($P < 0,05$) gleicher Messzeitpunkte, in gleichen Leberläppchenbereichen, zwischen zwei Scoregruppen innerhalb der Kontroll- resp. der CVVH-Gruppen.

LDH (U/L) vs. hepatozelluläre Vakuolisierung		Kontrolle					CVVH				
		periportal									
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
Score 0	Tieranzahl (n)	n=3					n=13				
	Median	363,00	319,00	374,00	379,00	389,00	424,00	349,00	382,00	405,00	409,50
	Minimum	323,00	304,00	303,00	297,00	301,00	290,00	243,00	258,00	269,00	291,00
	Maximum	390,00	372,00	386,00	396,00	406,00	562,00	514,00	553,00	569,00	552,00
Score 1	Tieranzahl (n)	n=12					n=10				
	Median	453,00	357,50	375,50	369,50	387,50	403,50	333,50	370,00	369,00	376,00
	Minimum	333,00	263,00	276,00	273,00	261,00	342,00	284,00	307,00	315,00	290,00
	Maximum	511,00	430,00	609,00	579,00	621,00	621,00	480,00	526,00	518,00	537,00
Score 2	Tieranzahl (n)	n=7					n=1				
	Median	493,00	415,00	370,00	383,00	387,00	453,00	359,00	406,00	414,00	680,00
	Minimum	357,00	310,00	339,00	334,00	301,00					
	Maximum	547,00	450,00	416,00	404,00	417,00					
LDH (U/L) vs. hepatozelluläre Vakuolisierung		Kontrolle					CVVH				
		intermediär									
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
Score 0	Tieranzahl (n)	n=8					n=18				
	Median	410,50	349,50	372,00	376,50	377,50	424,00	350,00	392,50	410,00	410,00
	Minimum	323,00	263,00	276,00	273,00	261,00	290,00	243,00	258,00	269,00	291,00
	Maximum	497,00	415,00	386,00	396,00	415,00	621,00	514,00	553,00	569,00	552,00
Score 1	Tieranzahl (n)	n=7					n=4				
	Median	454,00	391,00	387,00	374,00	388,00	394,50	311,00	366,50	363,50	369,50
	Minimum	357,00	313,00	340,00	331,00	339,00	375,00	297,00	307,00	315,00	290,00
	Maximum	479,00	430,00	609,00	579,00	621,00	459,00	348,00	402,00	393,00	396,00
Score 2	Tieranzahl (n)	n=7					n=2				
	Median	493,00	364,00	395,00	383,00	397,00	430,00	375,00	406,00	414,00	680,00
	Minimum	369,00	310,00	291,00	296,00	302,00	407,00	359,00			
	Maximum	547,00	450,00	416,00	404,00	417,00	453,00	391,00			
LDH (U/L) vs. hepatozelluläre Vakuolisierung		Kontrolle					CVVH				
		zentrolobulär									
		BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE	BSnat	BSsys	ZM	ZBS	VE
Score 0	Tieranzahl (n)	n=9					n=19				
	Median	390,00	342,00	370,00	374,00	368,00	424,00	349,00	382,00	405,00	409,50
	Minimum	323,00	263,00	276,00	273,00	261,00	290,00	243,00	258,00	269,00	291,00
	Maximum	497,00	415,00	386,00	396,00	415,00	621,00	514,00	553,00	569,00	552,00
Score 1	Tieranzahl (n)	n=8					n=4				
	Median	463,50	408,00	408,00	401,00	402,50	403,50	333,50	363,00	358,00	363,00
	Minimum	364,00	343,00	340,00	331,00	339,00	375,00	297,00	307,00	315,00	290,00
	Maximum	506,00	430,00	609,00	579,00	621,00	459,00	391,00	402,00	393,00	396,00
Score 2	Tieranzahl (n)	n=5					n=1				
	Median	452,00	350,00	365,00	355,00	397,00	453,00	359,00	406,00	414,00	680,00
	Minimum	369,00	310,00	291,00	296,00	302,00					
	Maximum	547,00	450,00	410,00	396,00	410,00					

13 DANKSAGUNG

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Robert Klopffleisch für die Übernahme und Durchsicht der Arbeit sowie für die Vorlage der Dissertation am Fachbereich Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin.

Frau PD Dr. Juliane Unger, Leiterin der AG Extrakorporale Detoxifikation, am Forschungszentrum für experimentelle Medizin (FEM) des Fachbereichs Medizin der Universität Berlin-Charité, danke ich herzlich für die Überlassung des Themas sowie für die intensive wissenschaftliche Betreuung. Ihre stets persönliche Unterstützung und konstruktive Kritik haben maßgeblich zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. Thomas Mellewig (†) vom Fachbereich Wirtschaftswissenschaft, Lehrstuhl Strategisches Management an der Freien Universität Berlin für die persönliche Beratung und Hilfestellung bei statistischen Fragestellungen sowie für viele motivierende Gespräche.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Dr. Wolfram Haider (Institut für Tierpathologie Berlin) für die Nutzung des histologischen Labors und die fachliche Beratung. Ihm und meinen Kolleginnen Frau Dr. Kathrin Schwegler und Frau Dr. Uta Wolfinger (†) danke ich für ein immer offenes Ohr, ihre Geduld und Aufmunterung diese Arbeit zu beenden.

Meinen lieben Eltern danke ich, dass Sie es mir ermöglicht haben zu studieren und meiner gesamten Familie und meinen Freunden fürs „Rücken freihalten“ in den letzten Monaten.

14 SELBSTSTÄNIGKEITSERKLÄRUNG

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

Zeuthen, den 13.12.2021

Sabrina Brunk



mbvberlin mensch und buch verlag

49,90 Euro | ISBN: 978-3-96729-148-3